

Aus der Klinik für Nuklearmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Markus Luster

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

Etablierung und Qualitätskontrolle der Radioligandentherapie mit
Yttrium-90 und Lutetium-177 zur Behandlung neuroendokriner
Tumoren am Uniklinikum Marburg

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Humanmedizin

Dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

Vorgelegt von

Ina Rudolph aus Chemnitz

Marburg, 2017

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
22.06.2017

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. med. Markus Luster

1. Korreferent: Prof. Dr. med. Eike Gallmeier

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--------------------------|-----|
| INHALTSVERZEICHNIS | III |
|--------------------------|-----|

| | |
|----------------------------|----|
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS..... | VI |
|----------------------------|----|

| | |
|---------------------------|-----|
| TABELLENVERZEICHNIS | VII |
|---------------------------|-----|

| | |
|-----------------------------|------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | VIII |
|-----------------------------|------|

| | |
|---------------------|---|
| 1. EINLEITUNG | 1 |
|---------------------|---|

| | | |
|-------|---|-----------|
| 1.1 | NEUROENDOKRINE NEOPLASIEN - ÜBERBLICK..... | 1 |
| 1.2 | ÄTIOLOGIE UND GENETIK..... | 1 |
| 1.3 | EPIDEMIOLOGIE | 3 |
| 1.4 | KLASSIFIKATION..... | 4 |
| 1.5 | PATHOLOGIE | 5 |
| 1.6 | KLINIK..... | 5 |
| 1.7 | DIAGNOSTIK | 6 |
| 1.7.1 | <i>Allgemeines.....</i> | <i>6</i> |
| 1.7.2 | <i>Radiologische bildgebende Verfahren.....</i> | <i>7</i> |
| 1.7.3 | <i>Biochemische Marker</i> | <i>7</i> |
| 1.7.4 | <i>Nuklearmedizinische Methoden</i> | <i>9</i> |
| 1.8 | THERAPIEPRINZIPIEN..... | 10 |
| 1.8.1 | <i>Allgemeines.....</i> | <i>10</i> |
| 1.8.2 | <i>Chirurgie</i> | <i>10</i> |
| 1.8.3 | <i>Radioligandentherapie</i> | <i>11</i> |
| 1.8.4 | <i>Chemotherapie</i> | <i>15</i> |
| 1.8.5 | <i>Molekulares Targeting.....</i> | <i>15</i> |
| 1.8.6 | <i>Medikamentöse Therapie.....</i> | <i>16</i> |
| 1.8.7 | <i>Lokoregionäre Therapieverfahren</i> | <i>18</i> |
| 1.8.8 | <i>Externe Bestrahlung</i> | <i>19</i> |
| 1.9 | ZIELSETZUNG DER ARBEIT | 19 |

| | |
|-------------------------------|----|
| 2. MATERIAL UND METHODEN..... | 20 |
|-------------------------------|----|

| | | |
|-------|----------------------------------|-----------|
| 2.1 | QUELLEN DER DATENERHEBUNG..... | 20 |
| 2.2 | RADIONUKLIDTHERAPIE | 20 |
| 2.2.1 | <i>Einschlusskriterien</i> | <i>20</i> |
| 2.2.2 | <i>Ausschlusskriterien</i> | <i>20</i> |
| 2.2.3 | <i>Vorbereitung.....</i> | <i>21</i> |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 2.2.4 | <i>Therapieschemata</i> | 21 |
| 2.2.5 | <i>Gründe für Therapieabbruch</i> | 21 |
| 2.3 | DATENERHEBUNG | 22 |
| 2.3.1 | <i>Nachbeobachtungszeitraum</i> | 22 |
| 2.3.2 | <i>Nebenwirkungen</i> | 22 |
| 2.3.3 | <i>Biochemisches Ansprechen</i> | 24 |
| 2.3.4 | <i>Morphologisches Ansprechen</i> | 25 |
| 2.3.5 | <i>Klinisches Ansprechen</i> | 26 |
| 2.3.6 | <i>Überleben</i> | 26 |
| 2.4 | STATISTISCHE AUSWERTUNG..... | 27 |
| 3. | ERGEBNISSE | 28 |
| 3.1 | PATIENTENKOLLEKTIV | 28 |
| 3.2 | RADIONUKLIDTHERAPIE | 30 |
| 3.3 | VORBEHANDLUNG | 32 |
| 3.4 | NACHBEHANDLUNG | 33 |
| 3.5 | AKUTE NEBENWIRKUNGEN..... | 33 |
| 3.6 | LANGZEITNEBENWIRKUNGEN | 35 |
| 3.6.1 | <i>Hämatotoxizität</i> | 35 |
| 3.6.2 | <i>Nephrotoxizität</i> | 49 |
| 3.6.3 | <i>Hepatotoxizität</i> | 54 |
| 3.7 | BIOCHEMISCHES ANSPRECHEN | 57 |
| 3.7.1 | <i>Chromogranin A</i> | 57 |
| 3.7.2 | <i>Serotonin</i> | 58 |
| 3.8 | MORPHOLOGISCHES ANSPRECHEN | 60 |
| 3.9 | KLINISCHES ANSPRECHEN | 61 |
| 3.10 | ÜBERLEBEN | 66 |
| 4. | DISKUSSION | 68 |
| 4.1 | GRENZEN DER METHODIK..... | 68 |
| 4.2 | PATIENTENKOLLEKTIV | 68 |
| 4.3 | RADIONUKLIDTHERAPIE | 70 |
| 4.4 | VORBEHANDLUNG | 70 |
| 4.5 | NACHBEHANDLUNG | 71 |
| 4.6 | AKUTE NEBENWIRKUNGEN..... | 72 |
| 4.7 | LANGZEITNEBENWIRKUNGEN | 73 |
| 4.7.1 | <i>Hämatotoxizität</i> | 73 |
| 4.7.2 | <i>Nephrotoxizität</i> | 80 |
| 4.7.3 | <i>Hepatotoxizität</i> | 84 |
| 4.8 | BIOCHEMISCHES ANSPRECHEN | 85 |
| 4.8.1 | <i>Chromogranin A</i> | 85 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 4.8.2 | <i>Serotonin</i> | 86 |
| 4.9 | MORPHOLOGISCHES ANSPRECHEN | 88 |
| 4.10 | KLINISCHES ANSPRECHEN..... | 91 |
| 4.11 | ÜBERLEBEN | 93 |
| 4.12 | ZUKÜNFTIGE ENTWICKLUNGEN | 94 |
| 5. | ZUSAMMENFASSUNG | 97 |
| | LITERATURVERZEICHNIS | IX |
| | VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER | XIX |
| | DANKSAGUNGEN | XX |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Alter bei Radionuklidtherapie..... | 28 |
| Abbildung 2: Geschlechterverteilung..... | 28 |
| Abbildung 3: Zeit Erstdiagnose bis Radionuklidtherapie..... | 29 |
| Abbildung 4: Histologisches Grading | 29 |
| Abbildung 5: Jahreszahl, 1. Zyklus..... | 31 |
| Abbildung 6: Jahreszahl, 2. Zyklus..... | 31 |
| Abbildung 7: Aktivität, 1. Zyklus | 32 |
| Abbildung 8: Akute Nebenwirkungen, 1. Zyklus | 34 |
| Abbildung 9: Hämoglobin, 1. Zyklus..... | 36 |
| Abbildung 10: Hämoglobin Ausgangswert, 2. Zyklus | 37 |
| Abbildung 11: Hämoglobin 1.-2. Woche, 2. Zyklus..... | 37 |
| Abbildung 12: Hämoglobin 3.-4. Woche, 2. Zyklus..... | 38 |
| Abbildung 13: Hämoglobin 3 Monate, 2. Zyklus | 39 |
| Abbildung 14: Hämoglobin 6 Monate, 2. Zyklus | 39 |
| Abbildung 15: Hämoglobin 12 Monate, 2. Zyklus | 40 |
| Abbildung 16: Hämoglobin, 2. Zyklus..... | 41 |
| Abbildung 17: Leukozyten, 1. Zyklus..... | 42 |
| Abbildung 18: Leukozyten, 2. Zyklus..... | 45 |
| Abbildung 19: Thrombozyten, 1. Zyklus | 46 |
| Abbildung 20: Thrombozyten, 2. Zyklus | 49 |
| Abbildung 21: GFR, 1. Zyklus | 51 |
| Abbildung 22: Kreatinin, 1. Zyklus..... | 51 |
| Abbildung 23: GFR, 2. Zyklus | 54 |
| Abbildung 24: Kreatinin, 2. Zyklus..... | 54 |
| Abbildung 25: Chromogranin | 58 |
| Abbildung 26: Serotonin..... | 60 |
| Abbildung 27: Reduzierter Allgemeinzustand..... | 64 |
| Abbildung 28: Karzinoid-Syndrom..... | 64 |
| Abbildung 29: Diarrhoen | 64 |
| Abbildung 30: Übelkeit oder Erbrechen..... | 65 |
| Abbildung 31: Flush | 65 |
| Abbildung 32: Schmerzen..... | 66 |
| Abbildung 33: Andere Symptome..... | 66 |
| Abbildung 34: Überleben | 67 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Anämie-Kriterien nach WHO | 23 |
| Tabelle 2: Leukozytopenie-Kriterien nach WHO..... | 23 |
| Tabelle 3: Thrombozytopenie-Kriterien nach WHO | 23 |
| Tabelle 4: Niereninsuffizienz-Kriterien nach NKF | 24 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| 5-HIES = | 5-Hydroxyindolessigsäure |
| ACE = | Angiotensin Converting Enzyme |
| ALT = | Alanin-Aminotransferase |
| AST = | Aspartat-Aminotransferase |
| FOLFOX = | Folinsäure, 5-Fluoruracil, Oxaliplatin |
| FOLFIRI = | Folinsäure, 5-Fluoruracil, Irinotecan |
| GEP-NET = | Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren |
| GFR = | Glomeruläre Filtrationsrate |
| GGT = | Gamma-Glutamyl-Transferase |
| i.v. = | intravenöse |
| KPS = | Karnofski Performance Scale |
| NET = | Neuroendokrine Tumoren |
| NKF = | National Kidney Foundation |
| p.o. = | per os |
| RECIST = | Response Evaluation Criteria In Solid Tumors |
| SSRT = | Somatostatinrezeptor |
| SWOG = | South West Oncology Group |
| WHO = | World Health Organisation |
| z.B. = | zum Beispiel |

1. Einleitung

1.1 Neuroendokrine Neoplasien - Überblick

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind Neoplasien, die aus entarteten Zellen neuroendokrinen Ursprungs entstehen und anhand der verschiedenen Peptidhormone, die sie produzieren, charakterisiert werden {Yao 2008} {Hörsch 2016}. Sie stellen eine seltene, sehr heterogene Gruppe von Tumoren dar, die in Bezug auf Lokalisation, Wachstum, hormonelle Aktivität, klinische Symptomatik und Metastasierungsmuster variieren {Körner 2016} {Pokuri 2016}. Bekannte Vertreter sind gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren (z.B. Insulinome, Gastrinome), Karzinoide, Nebenschilddrüsentumoren, medulläre Schilddrüsenkarzinome und Phäochromozytome {Barakat 2004}. Erstmals beschrieben wurden sie 1907 von Oberdorfer, der sie damals als Karzinoide bezeichnete {Herder 2016}. Am häufigsten treten NET im Gastrointestinaltrakt und im bronchopulmonalen System auf, die physiologisch eine hohe Dichte neuroendokriner Zellen aufweisen {Hauso 2008}. Aufgrund des gemeinsamen Ursprungsgewebes lassen sich NET mit den immunologischen Markern Chromogranin A und Synaptophysin anfärben {Klöppel 2004}. Diese Marker gelten als Goldstandard zum Nachweis von NET {Jantze 2016}. Ein Problem ist die oftmals erhebliche Verzögerung, mit der NET diagnostiziert werden, da zu diesem Zeitpunkt häufig schon eine Fernmetastasierung vorliegt und somit ein kurativer Therapieansatz ausgeschlossen ist {Pavel 2016}. Die Klassifikation erfolgt anhand histopathologischer Kriterien wie Lokalisation des Primarius, Ausmaß der Erkrankung und Proliferationsrate des Tumors {Alexandraki 2012}. NET können ein benignes Wachstumsmuster zeigen, sind jedoch stets als potenziell maligne zu betrachten {Klöppel 2004}. Zahlreiche Studien weltweit berichten über eine steigende Inzidenz und Prävalenz neuroendokriner Tumoren {Jantze 2016} {Xavier 2016}. Da die Datenlage zu diesen Tumoren aufgrund ihrer Seltenheit und Heterogenität vergleichsweise gering ist, bedarf es weiterer Studien zur Optimierung von Diagnostik und Therapie, um Patienten mit NET ein sicheres, standardisiertes und effektives Vorgehen anbieten zu können.

1.2 Ätiologie und Genetik

Die Ätiologie neuroendokriner Tumoren ist zurzeit noch weitgehend unbekannt {Ramage 2012} {Modlin 2003}. Sie stellen eine heterogene Gruppe von Tumoren dar, deren gemeinsamer Ursprung wahrscheinlich disseminierte neuroendokrine Zellen sind, die u.a. in den Pankreasinseln, der Mukosa des Magen-Darm-Traktes und des

respiratorischen Epithels und in den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse zu finden sind {Klöppel 2004} {Ramage 2012} {Xavier 2016}. Andere Lehrmeinungen postulieren lokale, polypotente, gastrointestinale Stammzellen als Ausgangspunkt {Modlin 2008}. Neuroendokrine Zellen stellen die größte Gruppe hormonproduzierender Zellen des Körpers dar. Sie bilden das diffuse neuroendokrine System und kommen sowohl in endokrinen Organen als auch verstreut im ganzen Körper vor {Polak 1986}. Allein im Magen-Darm-Trakt kennt man bis heute 13 verschiedene neuroendokrine Zellen {Modlin 2008}. Die Bezeichnung „neuroendokrin“ rührt ursprünglich von der phänotypischen Verwandtschaft zu neuronalen Zellen und der Eigenschaft, bestimmte Proteine, wie Synaptophysin, Neuronspezifische Enolase und Chromogranin A zu produzieren, her {Klöppel 2004}. Die Definition neuroendokriner Zellen unterlag in den letzten Jahren einem Wandel. Sie werden heute als Zellen definiert, die Neurotransmitter, Neuromodulatoren oder Neuropeptidhormone produzieren, in Form von Sekretgranula speichern und auf einen externen Reiz hin mittels Exozytose freisetzen können. Des Weiteren besitzen sie weder Axone noch Synapsen {Barakat 2004}. Auch die entarteten Zellen der NET besitzen zum Teil noch diese Fähigkeiten zur Synthese und Speicherung bioaktiver Stoffe, so dass es im Rahmen einer exzessiven Hormonproduktion zu bestimmten klinischen Syndromen wie Flush oder dem so genannten Karzinoid-Syndrom kommen kann {Kaltsas 2004}. Die Gruppe neuroendokriner Tumoren umfasst gastroenteropankreatische Tumoren (GEP-NET) wie Insulinome, Gastrinome und VIPome, Karzinoide, Katecholamin-produzierende Tumoren wie das Phäochromozytom oder Paragangliome, das medulläre Schilddrüsenkarzinom, das kleinzellige Bronchialkarzinom, das chromophobe Nebenschilddrüsenkarzinom und Merkelzell-Tumoren {Barakat 2004}. Die Appendix und der Magen stellen dabei die häufigsten Primärlokalisationen dar {Modlin 2008}.

Der Großteil dieser Tumoren tritt sporadisch auf, während der kleinere Anteil hereditären Ursprungs ist. NET treten hierbei im Rahmen komplexer endokriner Syndrome wie den multiplen endokrinen Neoplasien Typ 1 und Typ 2 (MEN1 und MEN2), der familiären Paragangliomatose (FPGL) und der Neurofibromatose Typ 1 auf {Ramundo 2011} {Falconi 2016}. Daher sollte bei jedem NET-Patienten eine weiterführende Diagnostik hinsichtlich dieser Syndrome erfolgen, da ein positives Ergebnis nicht nur für den Patienten selbst, sondern auch für dessen Familie erhebliche Auswirkungen hat {Ramage 2012}.

Die Genetik von NET ist weiterhin noch wenig verstanden. Ein genetischer Ursprung neuroendokriner Tumoren konnte jedoch schon in mehreren Studien belegt und bestimmte Mutationen, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von NET

einhergehen, identifiziert werden {Xavier 2016}. Es wird vermutet, dass es in Anlehnung an das Tumorgenese-Modell des Kolorektalen Karzinoms auch für NET ein solches Modell gibt, bei dem eine Reihe verschiedener genetischer Alterationen (Aktivierung von Protoonkogenen und Deaktivierung von Tumorsuppressorgenen) zur Tumorentstehung führen {Barakat 2004}. Genetische Screeningmethoden für Patienten mit hereditären NET finden sich gegenwärtig in der klinischen Erprobung. Diese sollen zur frühzeitigen Erkennung von NET und somit entscheidend zur Senkung von Morbidität und Mortalität beitragen {Ramundo 2011}. Gastrointestinale NET können in seltenen Fällen auch als isolierte familiäre Tumoren ohne Verbindung mit anderen Syndromen auftreten {Jarhult 2010}. Ebenso scheint es ein familiäres Risiko für Kinder von Patienten mit NET zu geben, wobei sich dies vor allem bei GEP- und Kolon-NET zeigte {Hiripi 2009} {Babovic-Vuksanovic 1999}. Generell stellt eine positive Familienanamnese für jegliche Krebsart einen Risikofaktor für das Auftreten von NET dar, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer {Hassan 2008}. Patienten mit NET haben zudem ein ca. 20%iges Risiko für die parallele Entwicklung eines Zweittumors, bevorzugt im Gastrointestinaltrakt {Modlin 2003}.

1.3 Epidemiologie

Die steigende Inzidenz neuroendokriner Tumoren lässt sich nicht nur in Europa, sondern auch weltweit beobachten. Aktuelle Zahlen für das Neuauftreten von NET liegen zwischen 3 bis 9 Betroffene pro 100 000 Personen pro Jahr, für Deutschland sind es 2 bis 5 pro 100 000 Einwohner pro Jahr {Grabowski 2015} {Ramage 2012}. Ein Teil dieses Zuwachses ist zum einen auf die Entwicklung sensiblerer Screening- und Diagnostikmethoden, zum anderen auf die wachsende Bekanntheit von NET und somit der erhöhten Aufmerksamkeit unter Ärzten zurück zu führen {Schimmack 2011}.

Umfangreiche Daten liefern vor allem groß angelegte Studien aus den USA im Rahmen des SEER-Programmes (Surveillance Epidemiology and End Results Programme) und aus dem NRC (Norwegian Registry of Cancer) in Norwegen. Auch in Deutschland werden durch das deutsche NET-Register bundesweit die Daten histologisch gesicherter NET-Patienten erfasst, ausgewertet und seit 2004 prospektiv fortgeführt {Begum 2014}.

So zeigten Auswertungen der SEER-Datenbank beispielsweise, dass sich die Inzidenz von NET des Verdauungssystems in den letzten 30 Jahren verfünffacht hat. Ebenso hat sich laut dieser Daten die Prävalenz von NET in der weißen Bevölkerung verdoppelt, in der schwarzen Bevölkerung sogar vervierfacht {Modlin 2008}.

In einer über 5 Dekaden angelegten Studie analysierten Modlin et al. insgesamt 13715 Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien. Hierbei fiel ein Zuwachs der Inzidenz von NET des Magens und Rektums auf, während die Fallzahlen der Appendix-NET über die Jahre stetig sanken. Bemerkenswert war, dass es neben ethnischen Unterschieden wie beispielsweise der Erkenntnis, dass Afro-Amerikaner und Afro-Kariben das höchste Erkrankungsrisiko aufweisen, beim Auftreten von NET auch regionale Differenzen für die Lokalisation des Primärtumors bestehen {Modlin 2003}. Neben den bereits erwähnten Risikofaktoren einer positiven Familienanamnese, dem Vorliegen eines weiteren Malignoms und der ethnischen Herkunft scheinen auch eine atrophische Gastritis und Diabetes mellitus, vor allem in Kombination mit einer positiven Familienanamnese für Krebserkrankungen, und männliches Geschlecht Risikofaktoren für das Auftreten von NET darzustellen {Hassan 2008} {Hauso 2008} .

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung beträgt für alle NET 61 Jahre {Barakat 2004}. Die Dauer von der Entstehung bis zur Diagnose eines NET beträgt oftmals 5 bis 7 Jahre, da diese anfangs häufig asymptomatisch sind oder unspezifische Symptome wie intermittierende abdominelle Schmerzen erzeugen. Folgen solcher Verzögerungen können die Entstehung von Metastasen oder eine relevante lokale Tumordinvasion sein {Frilling 2012}. So wird beispielsweise berichtet, dass Patienten mit Primär-NET im Dünndarm bei Diagnosestellung bereits zu ca. 60% Lymphknotenmetastasen besitzen, bei Kolon-NET beträgt der Anteil 40-70% {Modlin 2003}. Daher ist es im klinischen Alltag wichtig, bei entsprechender Befundkonstellation stets an NET zu denken, da Patienten mit frühzeitiger Diagnose erheblich bessere Chancen auf eine kurative Behandlung haben. Die 5-Jahres-Überlebensrate neuroendokriner Tumore liegt seit 40 Jahren mehr oder weniger konstant bei ca. 60% {Modlin 2008}. Neuroendokrine Tumoren treten mit 60% am häufigsten im Gastrointestinaltrakt auf, gefolgt von 27% im bronchopulmonalen System. Andere Primärlokalisationen wie hepatobiliäres System, Ovarien, Mamma, Hoden, Prostata oder Haut sind deutlich seltener {Schimmack 2011} {Begum 2014}.

1.4 Klassifikation

Historisch erfolgt die Einteilung von NET anhand des embryologischen Ursprunges in Tumoren des „Foregut“ (hierzu zählen Magen, Pankreas, Gallenblase, Duodenum und auch die Lunge), „Midgut“ (welcher Jejunum, Ileum, Appendix und rechtes Kolon umfasst) und „Hindgut“ (umfasst linkes Kolon und Rektum) {Williams 1963}. Heutzutage werden NET anhand von histopathologischen Eigenschaften klassifiziert. So ergeben sich aus der WHO-Einteilung von 2010 anhand definierter Kriterien, zu denen u.a. Tumorgröße, Mitoserate, Ki-67-Index, Angioinvasion und Fernmetastasen zählen, 3

Gruppen: hoch-differenzierte neuroendokrine Tumoren, hoch-differenzierte neuroendokrine Karzinome und niedrig-differenzierte neuroendokrine Karzinome {van Velthuysen 2014}. Diese Einteilung ist sinnvoll, da sich das therapeutische Vorgehen nach dem Differenzierungsgrad und dem Staging richtet {Schmitt 2016}. Die meisten NET sind hoch-differenziert und langsam wachsend {Ballian 2009}. Niedrig differenzierte Tumoren weisen eine hohe Proliferationsrate bzw. einen hohen Ki-67-Index auf {Alexandraki 2012}.

1.5 Pathologie

In der Pathologie erfolgt eine Einteilung der NET ebenfalls anhand der WHO-Klassifikation von 2010. Diese besagt, dass alle NET potenziell maligne sind, und teilt sie anhand des Grades der Differenzierung und des Tumorstadiums ein. Die Bestimmung der Differenzierung basiert auf morphologischen Kriterien und der proliferativen Aktivität der Tumorzellen {Rindi 2014}. Die Mitoserate und die Expression des Ki-67-Antigens gelten als die wichtigsten Proliferationsmarker {Eriksson 2000} {Schmitt 2016}. Für das Staging wird das TNM-System der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) angewandt, außerhalb Europas ist auch das TNM-System der Union for International Cancer Control (UICC) von Bedeutung {Ramage 2012}.

1.6 Klinik

Für die Klinik ist eine Einteilung in funktionelle und nicht-funktionelle NET sinnvoll {Modlin 2008}. Die Zuordnung in eine der beiden Gruppen erfolgt anhand des Nachweises erhöhter Serumhormonspiegel und damit assoziierter Symptome. Funktionell aktive Tumoren weisen klinische Symptome und erhöhte biochemische Marker auf. Dabei müssen nicht alle der sezernierten Peptide zu Symptomen führen oder im Blut nachweisbar sein {Barakat 2004}.

Bei allen NET können zudem organbezogene Symptome wie intermittierender oder dauerhafter Schmerz, Übelkeit, Erbrechen, Stuhlnunregelmäßigkeiten, Ileus, gastrointestinale oder pulmonale Blutungen und ggf. Anämie-assoziierte Beschwerden auftreten {Ramage 2012} {Jantze 2016}.

Nicht-funktionelle NET bilden heute den Großteil der Tumoren. Sie fallen vor allem mit Symptomen aufgrund der Verdrängungseffekte durch den Primärtumor oder die Metastasen auf {Debas 1994}. Gastrale und rektale NET sind meist Zufallsbefunde bei endoskopischen Untersuchungen. NET der Appendix werden oftmals im Rahmen einer Appendektomie entdeckt. Funktionelle NET hingegen fallen durch unterschiedliche

klinische Syndrome auf, die vom Tumorzelltyp und den jeweils synthetisierten Peptidhormonen abhängen. Das bekannteste Beispiel hierfür ist das Karzinoid-Syndrom {Kaltsas 2004}. Dieses tritt bei ca. 20% aller Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms auf, seltener bei anderen NET und sehr selten bei rektalen NET. Es tritt meist in Zusammenhang mit Lebermetastasen, aber auch bei retroperitonealer Metastasierung auf. Die Symptome sind Flush (70%) mit oder ohne Palpitationen, Hypotension, Diarrhoe (50%), intermittierende abdominelle Schmerzen, seltener Lakrimation und Rhinorrhoe, pulmonale Obstruktion und Pellagra. Die Ursache hierfür liegt in der Freisetzung vasoaktiver Substanzen wie Serotonin und Tachykinin in den Blutkreislauf {Bhattacharyya 2008} {Xavier 2016}. So konnten in einer Studie erhöhte Serotoninspiegel bei 94% von 600 Patienten mit Karzinoid-Syndrom nachgewiesen werden. Weitere bekannte Syndrome bei NET sind das Zollinger-Ellison-Syndrom, das Hyperglykämie-Syndrom, das Glukagon-Syndrom und das Verner-Morrison-Syndrom {Eriksson 2000}. Wie zuvor beschrieben kommt es oftmals zur Diagnoseverzögerung, da die meisten NET klein und initial asymptomatisch sind oder nur unspezifische Symptome aufweisen, die als Reizdarm, Asthma, Prämenstruelles Syndrom oder Lebensmittelallergie missgedeutet werden {Schimmack 2011}.

1.7 Diagnostik

1.7.1 Allgemeines

Eine akkurate Diagnostik ist das Fundament und der Schlüssel für eine optimale Therapie von NET. Die Diagnostik umfasst eine ausführliche Anamnese, eine gezielte körperliche Untersuchung, die traditionellen bildgebenden Verfahren CT, MRT und Sonographie, die histopathologische Untersuchung, die hormonelle Analyse, nuklearmedizinische Untersuchungen, endoskopische Verfahren, sowie neuere Methoden wie z.B. eine selektive Angiographie {Jantze 2016} {Modlin 2008} {Ambrosini 2011}. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumoren werden regelmäßig durch internationale Fachgesellschaften wie die European Neuroendocrine Tumor Society [ENETS] für Europa oder die North American Neuroendocrine Tumor Society [NANETS] für Amerika veröffentlicht {Grabowski 2015} {O'Toole 2016}. So wird in den aktuellen Leitlinien folgendes diagnostisches Vorgehen empfohlen:

- Klinische Einteilung in funktionelle und nicht funktionelle NET
- Pathologische Analyse mittels Histologie und Immunhistochemie (Ki67-Index, Mitoserate, CgA, Synaptophysin)
- Biochemische Diagnostik in Hinsicht auf funktionelle Hormonsekretion und Tumormarker (CgA, spezifische Marker)

- Falls indiziert, Suche nach hereditären Syndromen
- Bestimmung der Tumorausdehnung mittels radiologischer und nuklearmedizinischer Verfahren; bei niedrig-differenzierten (G3) NET gehört hierzu eine CT des Thorax, Abdomen und Becken und ggf. SRS, bei gut-differenzierten (G1/G2) NET sollte, falls vorhanden, ein Ga-68-SSA-PET/CT, sonst SRS, sowie triphasisches CT des Thorax, Abdomen und Becken und ggf. MRT erfolgen {Pavel 2012 }

Im Folgenden wird im Detail auf die radiologische Bildgebung, die biochemischen Marker und die nuklearmedizinischen Verfahren eingegangen.

1.7.2 Radiologische bildgebende Verfahren

Keine der zurzeit eingesetzten Techniken bietet eine optimale Sensitivität, so dass oft eine Kombination verschiedener Modalitäten notwendig ist. Mit CT oder MRT lassen sich durchschnittlich 22 bis 45% aller Läsionen detektieren {Modlin 2008}. Die CT ist die bei Tumorverdacht am häufigsten eingesetzte Methode. Auch wenn die Darstellung des Primarius nicht immer gelingt, so werden gerade mesenteriale Lymphadenopathie und Leberfiliae mit hoher Sensitivität aufgezeigt {Ramage 2012}. Schwierigkeiten gibt es beim Auffinden von kleinen Läsionen mit einem Durchmesser von unter 1cm {de Jong 2009}. Studien zeigen, dass die Ergebnisse von MRT-Untersuchungen mindestens denen der CT gleichwertig sind, bei der Detektion von NET des Pankreas und von Lebermetastasen weist das MRT durch den Einsatz verschiedener Wichtungen und Kontrastmittel Vorteile auf {Baumann 2016} {Ramage 2012}. Die Sonographie dagegen hat einen geringeren diagnostischen Stellenwert, so werden durchschnittlich nur 13 bis 27% aller Läsionen erkannt. Der endoskopische Ultraschall jedoch weist bei der Diagnostik gastroenteropankreatischer Läsionen eine hohe Relevanz auf. So liegt die Sensitivität für pankreatische Läsionen bei 80 bis 90% und für extrapancreatische Läsionen bei 50%. Zudem lassen sich Tumorknoten bis zu einer Größe von 5 mm darstellen {Anderson 2000}.

1.7.3 Biochemische Marker

Es gibt spezifische Marker, deren Nachweis beweisend für eine bestimmte Tumorentität ist, und unspezifische Marker, die bei einer Reihe von verschiedenen NET nachgewiesen werden können {Eriksson 2000}. Neuroendokrine Tumoren produzieren eine große Vielfalt an Peptidhormonen und Aminen. Einige dieser Peptide und Amine können als Tumormarker diagnostisch genutzt werden und spielen eine wichtige Rolle bei der Nachbehandlung beispielsweise beim Erkennen von Rezidiven. Sie sind jedoch kein obligates Kriterium für die Diagnose eines NET {Modlin 2016}.

Der am weitesten verbreitete biochemische Marker zum Nachweis von NET ist Chromogranin A (CgA) {Xavier 2016}. Weitere Marker sind Synaptophysin 2, Pankreatisches Polypeptid, Neuronspezifische Enolase (NSE), das Peptid Histidin-Methionin, sowie Untereinheiten von humanem Choriongonadotropin (HCG) {Barakat 2004}. Die biochemischen Marker werden weiter in spezifische und generelle Marker unterteilt. Spezifische Marker sind z.B. 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES), Neuropeptid K, Substanz P für Karzinoidtumoren, Gastrin, Insulin, C-Peptid, Glukagon und Somatostatin für endokrine pankreatische Tumoren (EPT). Bei den generellen Tumormarkern sind vor allem CgA, Pankreastatin, NSE und HCG von Bedeutung. CgA gilt zurzeit als der sensitivste und zuverlässigste immunhistochemische Marker für Patienten mit NET. Dies gilt sowohl für funktionelle als auch für nicht-funktionelle Tumoren. Im Fall eines Rezidivs geht ein Anstieg des CgA-Serumspiegels oftmals einem bildmorphologischen Nachweis voraus. Es handelt sich bei Chromogranin A um ein Glykoprotein aus 439 Aminosäuren, welches physiologisch in neuroendokrinen und neuronalen Zellen vorkommt, wo es in Form von Sekretgranula gespeichert wird {O'Toole 2009} {Eriksson 2000}. Der Plasmaspiegel von CgA ist abhängig von Zelltyp, Grad der Differenzierung und Volumen des Tumors. Außerhalb von Tumorerkrankungen wurden sehr hohe CgA-Serumspiegel nur bei Patienten beobachtet, die regelmäßig Protonenpumpeninhibitoren (PPI) einnehmen oder die unter einer Hypergastrinämie leiden {O'Toole 2009}. Bei der Interpretation muss des Weiteren auf Unterschiede verschiedener Assays verwiesen werden, da es zum jetzigen Zeitpunkt noch keinen internationalen Standard gibt {Modlin 2016}.

Pankreastatin, ein Abbauprodukt des CgA, gilt als neuer, vielversprechender Tumormarker. Vorteile gegenüber CgA sind eine höhere Spezifität und Sensitivität, eine bessere Korrelation zum Tumorwachstum und die Tatsache, dass PPI keinen Einfluss auf den Pankreastatin-Serumspiegel haben {Ito 2012}.

Ein weiterer gängiger Marker ist Serotonin bzw. dessen Abbauprodukt 5-HIES. Dieses ist vor allem bei funktionellen Tumoren nachweisbar und hat daher bei diesen einen hohen Stellenwert in der Diagnostik und in der Nachbehandlung. Serotonin ist ein Tryptophan-Derivat und gehört zu den biogenen Aminen. Physiologisch spielt es eine Rolle bei der Kontraktion glatter Muskulatur, der Regulation des Blutdrucks und als Neurotransmitter im zentralen und peripheren Nervensystem. Eine Erhöhung von 5-HIES beim Gesunden ist äußerst selten. Jedoch können Komorbiditäten die Konzentration des Markers im Urin beeinträchtigen. Niereninsuffizienz und Hämodialyse führen zu falsch niedrigen Werten. Beim Karzinoid-Syndrom zeigt 5-HIES eine

Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 90%. Der prognostische Wert ist umstritten {O'Toole 2009}.

1.7.4 Nuklearmedizinische Methoden

Neuroendokrine Tumoren zeigen eine Überexpression von Somatostatin-Peptidrezeptoren (SSRT) auf ihrer Oberfläche, wobei für die nuklearmedizinischen Verfahren vor allem die Subtypen SSRT 2 und SSRT 5 von Bedeutung sind. SSRT sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren, welche nach Ligandenbindung in die Zelle aufgenommen werden. Zur Diagnostik neuroendokriner Tumoren wird ein über einen Chelator mit einem Radionuklid markiertes Somatostatinanalogon venös appliziert und gelangt so zu den Tumorzellen, wo es an die entsprechenden Rezeptoren bindet. Eine hohe Affinität des Liganden zum Zielrezeptor führt zu einer hohen Retention von Radioaktivität im Tumor. Mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) können der Primärtumor und eventuell vorhandene Metastasen somit sichtbar gemacht werden {de Jong 2009} {Körner 2016}. Da SSRT auch physiologisch auf vielen Organen des Körpers, wie beispielsweise der Leber, der Milz, den Nebenschilddrüsen, der Schilddrüse, den Nieren, den Nebennieren, den Speicheldrüsen und dem Magen vorkommen, können diese ebenfalls eine Anreicherung in der Bildgebung zeigen. Falsch positive Ergebnisse kann es im Fall einer Inflammation geben, da aktivierte Lymphozyten ebenfalls vermehrt SSRT exprimieren, oder bei Vorhandensein einer akzessorischen Milz. Indikationen für eine nuklearmedizinische Diagnostik sind Staging, Restaging nach Therapie, Primäriussuche bei CUP-NET und Patientenselektion für die Radionuklidtherapie {Ambrosini 2011}.

Die SRS mit Verwendung der Gammastrahler Indium-111 und Technetium-99m galt lange Zeit als diagnostischer Standard, hatte jedoch auch Nachteile wie die hohe physiologische Anreicherung in der Leber, eine Limitation bei kleinen Tumorkläsionen, relativ hohe Kosten und eine lange Dauer. Sie wurde in den letzten Jahren von der Gallium-68-DOTA-Peptid-PET/CT abgelöst. Sensitivität und Spezifität dieses Verfahrens bei der Detektion von gut-differenzierten NET und deren Metastasen liegen zwischen 90% und 98% bzw. 92% und 98 % und sind damit sowohl CT als auch SRS deutlich überlegen {Ambrosini 2014} {Sadowski 2016}. Weitere Vorteile des Gallium-68-DOTA-Peptid-PET/CT sind die einfachere Synthese des Radiopharmakons und deutlich verkürzte Untersuchungszeit {Ambrosini 2011}.

F-18-Fluorodeoxyglucose(F-18-FDG)-PET/CT ist ein weiteres nuklearmedizinisches Verfahren, welches jedoch nicht routinemäßig bei der Diagnostik von NET durchgeführt wird. Hierbei werden Gewebe mit erhöhtem Glukosemetabolismus dargestellt. G1- und

G2-NET zeigen üblicherweise ein langsames Wachstum und somit keine erhöhte Glukosemetabolisierung. Anders dagegen ist es bei niedrig-differenzierten (G3) NET, die aufgrund ihres gesteigerten Metabolismus mittels F-18-FDG PET/CT gut detektiert werden können.

Speziell bei benignen Insulinomen wird eine SPECT/CT mit dem Glucagon-like Peptide-1 Rezeptor (GLP-1R) als Zielrezeptor für Radiopharmaka bereits erfolgreich durchgeführt {Baumann 2016}.

1.8 Therapieprinzipien

1.8.1 Allgemeines

Die Therapie neuroendokriner Tumoren ist stets eine individuelle. Ziele sind die Kontrolle des Tumorwachstums und eine Besserung der Symptome {Akerstrom 2009}. Als Grundlage für die Therapie gelten die Guidelines der European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). Therapeutische Strategien sind interdisziplinär und umfassen Chirurgie, nuklearmedizinische Verfahren, die medikamentöse Therapie, die interventionelle Radiologie, Chemotherapie und Strahlentherapie {Jantze 2016}.

1.8.2 Chirurgie

Die Chirurgie spielt eine wichtige Rolle in verschiedenen Phasen der Tumorbehandlung {Modlin 2008}. In frühen Krankheitsstadien stellt sie die einzige kurative Therapiemethode dar, wenn eine vollständige Resektion des Primarius und, sofern vorhanden, der Metastasen möglich ist {Begum 2014}. Da ein Großteil der Patienten erst in fortgeschrittenem Krankheitsstadium diagnostiziert wird, erfüllt die Chirurgie meist palliative Funktionen wie die Reduktion lokaler Tumormassen, die Entlastung hepatischer Tumormassen und die Beseitigung von Obstruktionen und Fibrosierungen {Schimmack 2011}. Besonderes Augenmerk muss bei der Therapieplanung auf die lokale Tumorausdehnung, die Metastasen, die Identifikation eventueller Zweittumoren und das Erfassen und die Therapie von Symptomen durch Hormonproduktion des Tumors gelegt werden, da diese das Risiko invasiver Techniken erhöhen können. Patienten mit Karzinoid-Syndrom müssen vor operativen Eingriffen ein Somatostatinanalogon erhalten und in besonderem Maße überwacht werden {Ramage 2012}. In den aktuellen Leitlinien wird als Neuerung bei kleinen, asymptomatischen NET zunehmend ein konservatives Vorgehen empfohlen. Bei gastrointestinalen NET mit einer Tumorgöße unter 2 cm sollte eine endoskopische oder lokale Resektion durchgeführt werden. Bei asymptomatischen Pankreas-NET unter 2 cm wird ein „wait and watch“ Vorgehen derzeit präferiert {Tamburrino 2016}. Hauptsächlich limitierender

Faktor der chirurgischen Therapie ist das Vorhandensein von Leber- oder Lymphknotenmetastasen bei ca. 80% aller Patienten {Modlin 2008}.

1.8.3 Radioligandentherapie

Die Radionuklidtherapie stellt eine sichere und effektive Therapieoption für Patienten mit inoperablen oder metastasierten neuroendokrinen Tumoren dar {Sabet 2016}. Die Tatsache, dass NET Somatostatinrezeptoren, vornehmlich den Subtyp 2, überexprimieren, kann man sich bei der Therapie zu Nutze machen. Die Radionuklidtherapie beruht darauf, dass ein Radionuklid über einen Chelator an einen Liganden gebunden wird, der eine hohe Affinität zu den Somatostatinrezeptoren aufweist und über diese in die Tumorzellen internalisiert wird {Körner 2016}. Die aufgenommenen Radionuklide führen über die emittierte Strahlung dann zu DNA-Doppelstrangbrüchen in den Tumorzellen {de Jong 2009}. Die Herausforderung der Radioligandentherapie ist es, eine möglichst hohe Dosis des Radiopharmakons in den Tumorzellen zu installieren, dabei die Toxizität für die Organe, deren Zellen auf ihrer Oberfläche physiologisch Somatostatinrezeptoren exprimieren, bzw., die das Radionuklid ausscheiden, so gering wie möglich zu halten {Hardiansyah 2015}.

Initial wurde für die Radioligandentherapie als Radiopharmakon Indium-111-DTPA-Octreotid in hohen Dosen eingesetzt. Die Ergebnisse waren vielversprechend gerade was die Symptomkontrolle anging, partielle oder komplette Remissionen waren jedoch selten. Bei der nächsten Generation wurden Somatostatinanaloga mit höherer Rezeptoraffinität entwickelt. Auch wurden die Peptidanaloga an einen anderen Chelator, 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetraessigsäure, kurz DOTA, konjugiert. Dadurch wurde eine stabile Markierung mit den Betastrahlern Yttrium-90 und Lutetium-177 möglich. Diese zeichnen sich durch unterschiedliche physikalische Eigenschaften bezüglich Halbwertszeit, Energie der emittierten Partikel und Reichweiten im Gewebe aus, die wiederum die Therapie beeinflussen {Brabander 2015}. Yttrium-90-DOTATOC-Octreotid zeigte eine höhere Rezeptoraffinität und ein besseres Therapieansprechen mit kompletten Remissionen von 10% und partiellen Remissionen von 30%. Die Verwendung von [Lu-177-DOTA 0,Tyr 3]Octreotat erzielte in Studien einen 3 bis 4fach höheren Tumoruptake als [In-111-DTPA 0]Octreotid, während die Aufnahme des Radiopharmakons in Nieren, Milz und Leber konstant blieb {Kwekkeboom 2009}. Die bisherigen Therapieergebnisse von [Y-90-DOTA 0, Tyr 3]Octreotid und [Lu-177-DOTA 0,Tyr 3]Octreotat sind aussichtsreich. In der Literatur wird ein progressionsfreies Überleben für beide Radionuklide zwischen 30 und 40 Monaten angegeben {de Jong 2009}. Die meisten bisherigen Daten zur PRRT stammen aus retrospektiven Studien. Dies wird sich bald ändern, da die Ergebnisse der prospektiven sogenannten „NETTER-

1“ Studie erwartet werden {Sabet 2016}. Bei „NETTER-1“ handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte multizentrische Parallelgruppen-Studie mit Patienten mit inoperablen, progressiven, Somatostatinrezeptor-positiven gastrointestinalen Tumoren, bei der eine Gruppe eine Therapie mit Lu-177-DOTATE und dem Somatostatinanalogon „Sandostatin® LAR“ und die andere Gruppe eine Monotherapie mit „Sandostatin® LAR“ in doppelter Dosierung erhält. Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben, sekundäre Endpunkte das objektive Ansprechen, das Gesamtüberleben, die Zeit bis zum Progress, sowie das Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil {Advanced Accelerator Applications 2016}. Die Studie kann, was anhand erster veröffentlichter Ergebnisse hoch wahrscheinlich ist, der PRRT zu einem höheren Evidenzgrad verhelfen {Sabet 2016}.

Bei der PRRT wird dasselbe Peptidanalogen wie beim diagnostischen Ansatz verwendet, jedoch wird es nun mit einem Betastrahler markiert {de Jong 2009}. Leitlinien für die Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie Somatostatinrezeptor-exprimierender Tumore werden für Deutschland u.a. durch die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin herausgegeben. Da es für die PRRT keine arzneimittelrechtliche Zulassung gibt, erfolgt die Therapie nach Diskussion im interdisziplinären Tumorboard als individueller Heilversuch bei gesichertem klinischen, radiologischen oder laborchemischen Progress oder einer durch andere Therapieoptionen nicht kontrollierbare klinische Symptomatik. Geeignet sind alle NET, die chirurgisch nicht behandelt werden können und im Somatostatinrezeptor-PET/CT oder –Szintigramm eine intensiv vermehrte Traceranreicherung zeigen. Kontraindikationen werden in absolute und relative eingeteilt. Die einzige absolute Kontraindikation ist eine Schwangerschaft, relative Kontraindikationen sind Stillzeit, rasch proliferative Tumoren, nicht progrediente Tumoren über 6 bis 12 Monate, ein Zeitintervall unter 6 Wochen zwischen PRRT und vorheriger Chemotherapie oder Strahlentherapie ohne Kenntnis des Therapieansprechens, ein Karnofsky-Index unter 50 % oder ein Index zur Lebensqualität der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) unter 2, eine voraussichtliche Lebenserwartung unter 3 Monaten, eine eingeschränkte Knochenmarksreserve (Erythrozyten < 3 Mio./ μ l, Leukozyten < 3000/ μ l, Lymphozyten < 1000/ μ l, Thrombozyten < 80 000/ μ l) und eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 70 %) {Poeppel 2015}.

Die Selektion der für die Radionuklidtherapie geeigneten Patienten erfolgt im Rahmen der Diagnostik mit dem Gallium-68-DOTA-Peptid-PET/CT, wenn dieses nicht verfügbar ist mit einem Somatostatinrezeptor-Szintigramm {Ambrosini 2011}. Kriterien für einen späteren Therapieerfolg sind hierbei ein hoher Tumoruptake und ein hohes Tumor-Hintergrund-Verhältnis, welches bei der SRS visuell mithilfe der „Krenning Skala“ erfasst

wird. Hierbei wird die Traceraufnahme im Szintigramm in 4 Stufen unterteilt, ab Stufe 2 kommt eine PRRT in Frage. Für das PET/CT kann zur Einschätzung des späteren Therapieerfolges entweder ein Vergleich mit publizierten Normwerten oder die Höhe des „Standardized Uptake Values“ (SUV)^{max} herangezogen werden {Poeppel 2015}. Das Outcome hängt hauptsächlich von der Höhe des Uptakes des Radiopharmakons in die Tumorerläsionen, der totalen Tumorlast und dem Ausmaß der Lebermetastasierung ab {Ramage 2012}.

Die Radiopharmaka weisen eine schnelle Clearance über die Nieren auf, werden jedoch in den Tubuli reabsorbiert, so dass es hier zu einer erheblichen Strahlenexposition kommt {de Jong 2009}. Um eine Retention der Radiopharmaka in den Nieren möglichst gering zu halten, werden verschiedene therapiebegleitende Infusionstherapien empfohlen. Dies ist zum einen die Koinfusion positiv geladener Aminosäuren (Lysin und Arginin) nach einem Ein- oder Dreitageprotokoll, welche die renale Strahlendosis um über 50% reduzieren können. Zum anderen können zusätzlich gelantinebasierte Plasmaexpander intravenös im Rahmen eines Eintageprotokolls appliziert werden, welche die renale Radiopharmakonaufnahme um bis zum 45% vermindern. Eine Kombination beider Maßnahmen ist möglich {Poeppel 2015}.

Die optimale Dosis muss für jeden Patienten individuell unter Berücksichtigung von Biodistribution, Dosimetrie und Toxizität berechnet werden {de Jong 2009}. Unerwünschte Effekte der Radioligandentherapie sind in der Regel selten und mild, sie werden in kurzfristige und langfristige unterteilt. Akute Nebenwirkungen können vom Zeitpunkt der Injektion bis einige Tage danach auftreten und werden bei ca. 30% aller Patienten beobachtet {Forrer 2007}. Sie umfassen Übelkeit, Erbrechen, Schmerz und Karzinoid-Krise. Bei Langzeitnebenwirkungen kommt es vor allem zu hämatologischen Veränderungen, milder und reversibler Alopezie und zur Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion, letzteres jedoch nur bei Patienten mit ausgeprägter hepatischer Metastasierung {Kwekkeboom 2009} {Brabander 2015}. Limitierende Faktoren der Therapie sind toxische Effekte auf die Nieren und das Knochenmark {Hardiansyah 2015}. So beträgt beispielsweise die höchste zulässige Aktivität für das Knochenmark 2 Gy {Bergsma 2016}.

Yttrium-90-DOTATOC

Yttrium-90 ist das bisher am häufigsten eingesetzte Radionuklid. Es handelt sich dabei um einen Betastrahler, der Elektronen mit einer relativ hohen Energie ($E_{\max} = 2,28 \text{ MeV}$) emittiert, so dass es zu einer Eindringtiefe im Gewebe von ca. 11 mm kommt. Die Halbwertszeit beträgt 2,8 Tage {Forrer 2007}. Das objektive Tumoransprechen einer Therapie mit Yttrium-90-DOTATOC variiert in verschiedenen Studien zwischen 9 und

33%, eine komplette Remission ist bei bis zu 50% der Patienten, eine Tumorstabilisierung bei bis zu 70% möglich und die Zeit bis zum Progress wurde mit durchschnittlich 13 Monaten angegeben {de Jong 2009} {Poeppel 2013}.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen 2 Therapieschemata für mit Yttrium-90 markierte Somatostatinanaloga. Bei einer Therapieaktivität von 3,7 GBq/m² Körperoberfläche werden 2 Therapiezyklen mit einem Zyklusintervall von 2 bis 12 Wochen empfohlen. Alternativ sind bei einer Therapieaktivität von 2,8 bis 4,4 GBq 2 bis 4 Zyklen mit einem Zyklusintervall von 12 bis 16 Wochen möglich {Poeppel 2013}.

Das Risiko einer therapiebedingten Toxizität steigt mit der Menge der applizierten Therapieaktivität an. Es kann zu einer reversiblen Myelosuppression mit stärkster Ausprägung 4 bis 6 Wochen nach Therapie und zu einer Schädigung der Nieren kommen. Im Falle einer Vorschädigung z.B. im Sinne einer Mikroangiopathie bei arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus steigt das Risiko nephrotoxischer Effekte der Therapie {Ramage 2012}.

Lutetium-177-DOTATOC

Das Radionuklid Lutetium-177 ist ein mittelenenergetischer Betastrahler mit einer Reichweite von ca. 2 mm und weist zusätzlich, wenn auch in geringerem Maße, niedrig-energetische Gamma-Strahlung auf. Die geringere Eindringtiefe ins Gewebe kann bei der Therapie kleiner Tumoren von Vorteil sein {Kwekkeboom 2009}. Die Halbwertszeit beträgt 6,7 Tage {Forrer 2007}.

In Studien wird für eine Radionuklidtherapie mit Lutetium-177 ein objektives Tumorausprechen von 29% beschrieben, ein partielles Ansprechen von 16%, eine Stabilisierung des Tumors von 35% und ein Progress bei 20%. Zum Teil konnte ein progressionsfreies Überleben von 32 Monaten und ein medianes Überleben von 46 Monaten erzielt werden {de Jong 2009} {Poeppel 2013}.

In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin wird für mit Lutetium-177 markierte Somatostatinanaloga eine Therapieaktivität von 5,5 bis 7,4 GBq und 3 bis 5 Therapiezyklen mit einem Zyklusintervall von 10 bis 12 Wochen empfohlen {Poeppel 2013}.

Wichtigste Nebenwirkung ist auch hier eine mögliche Schädigung von Knochenmark und Nieren, wobei beide seltener beobachtet werden als bei einer Therapie mit Yttrium-90-DOTATOC {Brabander 2015}.

1.8.4 Chemotherapie

Die Therapie neuroendokriner Tumoren mit Chemotherapeutika zur Symptom- und Wachstumskontrolle ist seit den 80er Jahren etabliert {Barakat 2004}. Indikationen sind pankreatische NET mit Progress oder hoher Tumorlast und niedrig differenzierte (G3) NET. Bei allen anderen NET kann sie unter bestimmten Bedingungen, wie z.B. einem hohen Ki-67-Index, da dessen Höhe mit einem Ansprechen auf die Chemotherapie korreliert, einem raschen Krankheitsprogress und/oder einem Therapieversagen anderer Therapien, sowie neoadjuvant, um eine chirurgische Therapie zu ermöglichen, und bei negativem Somatostatinrezeptorstatus in Betracht gezogen werden {Pavel 2016}. Das Gesamtüberleben kann durch die Chemotherapie auf 7 bis 19 Monate verlängert werden. Prospektive kontrollierte randomisierte Studien fehlen auf diesem Gebiet bisher {Garcia-Carbonero 2016}. In den aktuellen ENETS-Leitlinien wird für G3 differenzierte neuroendokrine Tumoren ein Therapieschema mit Cisplatin und Etoposid empfohlen. In den bisherigen Studien zeigte sich unter dieser Kombinationstherapie ein Gesamtansprechen von 40 bis 67% und ein durchschnittliches progressionsfreies Überleben von 4 bis 6 Monaten. Die alternativ empfohlenen Schemata beinhalten einen Austausch von Carboplatin gegen Cisplatin oder Irinotecan gegen Etoposid. Als Zweitlinientherapieschemata sind FOLFOX und FOLFIRI etabliert. Bei pankreatischen G3 NET oder gastrointestinalen G3 NET mit einem Ki-67-Index unter 55% wird eine auf Temozolomid basierende Chemotherapie empfohlen {Bongiovanni 2015} {Garcia-Carbonero 2016} {Pavel 2016}. Für Patienten mit G1/G2-NET werden Therapieschemata mit Streptozotocin (STZ) und 5-Fluorouracil (5-FU) oder STZ und Doxorubicin empfohlen. Alternative Schemata beinhalten Temozolomid als Monotherapie oder in Kombination mit Capecetabine {Öberg 2016} {Pavel 2016}.

1.8.5 Molekulares Targeting

Eine ganze Reihe an Substanzen mit molekularem Targeting wurde in der jüngeren Vergangenheit untersucht. Hierzu zählen Inhibitoren von Tyrosinkinase, mTOR, der Angiogenese und verschiedener Wachstumsfaktoren. Die bekanntesten dieser Substanzen sind Sunitinib und Everolimus {Frilling 2012}. In den ENETS-Leitlinien werden beide Medikamente zur Therapie progressiver pankreatischer G1/G2 NET empfohlen. In Studien zeigte sich für beide ein durchschnittliches progressionsfreies Überleben von 11 Monaten, unter Therapie mit Everolimus kam es bei ca. 5% der Patienten zur Remission, mit Sunitinib waren es ca. 10%. Everolimus wird zudem bei progressiven NET anderen Ursprungs im Sinne einer Zweit- oder Drittlinientherapie empfohlen. Beide Medikamente werden zudem standardmäßig in Kombination mit Somatostatinanaloga bei funktionell aktiven NET eingesetzt, wodurch sich eine bessere

Symptomkontrolle erzielen lässt {Pavel 2016}. Mögliche Nebenwirkungen einer Therapie mit Sunitinib sind Neutropenie, arterielle Hypertension, das Hand-Fuß-Syndrom, abdominelle Schmerzen, Diarrhoe und Fatigue. Unerwünschte Wirkungen von Everolimus umfassen das Auftreten von Exanthemen, Diarrhoen, Fatigue, Infekten der oberen Atemwege, Anämien 3. oder 4. Grades nach WHO, sowie hyperglykämie Stoffwechselentgleisungen {Kulke 2008} {Raymond 2011} {Yao 2011} {Liu 2013}.

1.8.6 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie sollte sowohl in kurativen als auch palliativen Therapiekonzepten einen festen Platz haben, da die Symptome einer hormonellen Übersekretion bei NET die Lebensqualität der Patienten einschränken und darüber hinaus lebensbedrohliche Ausmaße annehmen können, wenn beispielsweise schwere Diarrhoen oder eine signifikante Hypokaliämie auftreten {Barakat 2004} {Ramage 2012}.

Somatostatinanaloga (SSA) sind die effizienteste Therapie zur Symptomkontrolle bei funktionell aktiven NET {Pavel 2016}. Die Tatsache, dass sowohl funktionelle, als auch nicht-funktionelle NET eine deutliche Überexpression an Somatostatinrezeptoren zeigen, lässt sich hierbei abermals zu Nutze machen {Alexandraki 2012} {Kaltsas 2004}. Als Zielstrukturen sind die Rezeptorsubtypen SSTR 2 und in geringerem Maße SSTR 5 von Bedeutung, da die Affinität der Somatostatinanaloga zu diesen am höchsten ist. Patienten mit SSTR 2-positiven Tumoren profitieren daher besonders von einer Therapie {Barakat 2004}. Das natürlich vorkommende Somatostatin zeigt eine Halbwertszeit von 2 bis 3 Minuten. Es inhibiert die Sekretion verschiedener Hormone im gastrointestinalen System und in der Hypophyse. Um eine suffiziente therapeutische Wirkung zu erzielen, war es notwendig, Somatostatinanaloga mit längeren Halbwertszeiten zu entwickeln. Zwei verschiedene Somatostatinanaloga, Oktreotid und Lanreotid, stehen derzeit zur Therapie zur Verfügung. Diese gibt es in Form von kurzwirksamen Analoga mit einer Halbwertszeit von 1,5 bis 2 Stunden, die vor allem bei der akuten Stabilisierung von Patienten und im Rahmen einer Karzinoid-Krise von Bedeutung sind. Zum anderen gibt es langwirksame Somatostatinanaloga, die als Standardmedikation zur Kontrolle von hormonbedingten Symptomen bei NET eingesetzt werden {Ramage 2012}. Es konnte gezeigt werden, dass sie tumorbedingte Symptome bei ca. 75% der Patienten reduzieren und zu einer Senkung der Serumkonzentration der Tumormarker führen. Sie werden in der Regel gut vertragen {Schimmack 2011} {Modlin 2008} {Alexandraki 2012}. Unerwünschte Wirkungen umfassen lokale Reaktionen wie Schmerz oder Erythem an der Injektionsstelle, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Flatulenz, Diarrhoe und Steatorrhoe. Auch steigt das Risiko für Cholezystolithiasis. Seltener kommt es zu Bradykardie, Glukoseverwertungsstörungen, Malabsorption der Vitamine A, B12 und D,

sowie Alopezie. Da die Gabe von Somatostatinanaloga die Sensitivität der Somatostatinrezeptorzintigraphie mindern kann, wird vor einer geplanten Untersuchung eine Umstellung auf kurzwirksame Produkte mehrere Wochen vor der Untersuchung und ein Pausieren der Medikation 24 Stunden vor der Untersuchung oder eine Untersuchung am Ende des Dosisintervalls bei langwirksamen Analoga empfohlen {Ramage 2012}.

Neben der Symptomkontrolle gibt es für SSA in den aktuellen Leitlinien auch eine Empfehlung zur antiproliferativen Therapie von intestinalen und pankreatischen NET und NET mit hoher hepatischer Tumorlast {Pavel 2016}. In zwei plazebo-kontrollierten Studien, PROMID und CLARINET, konnte eine signifikante Tumorkontrolle nachgewiesen werden {Öberg 2016}. Eine SSA-Therapie kann zudem bei NET anderen Ursprungs im Falle eines langsamen Tumorwachstums, einer G1- oder G2-Differenzierung und einem Ki-67-Index von < 10% in Betracht gezogen werden {Pavel 2016}.

Ein weiteres etabliertes Medikament zur Therapie funktionell aktiver NET ist der Immunmodulator Interferon-alpha. Dieser findet vor allem als Zusatztherapie zu einem Somatostatinanalogon bei funktionellen pankreatischen NET und therapierefraktärem Karzinoid-Syndrom Anwendung. Auch für Interferon-alpha konnte eine antiproliferative Wirkung bei progressiven G1/G1 NET im fortgeschrittenen Tumorstadium nachgewiesen werden, so dass es in den Leitlinien bei Therapieversagen anderer Therapien bei gastrointestinalen NET als Option empfohlen wird {Pavel 2016}. In größeren Studien zeigte sich für Interferon-alpha ein biochemisches Ansprechen von 51% und ein Tumoransprechen von 12% für pankreatische NET bzw. 42% und 14% für Karzinoide {Ramage 2012} {Öberg 2009}. An Nebenwirkungen wurden Grippe-ähnliche Symptome, Gewichtsverlust, Depression, sowie ein erhöhtes Risiko für Hepatotoxizität, Autoimmunerkrankungen und die Entwicklung neutralisierender Antikörper beobachtet {Barakat 2004}.

Neue Medikamente, die derzeit noch in klinischen Studien getestet werden, sind zum einen Telotristat etipate, ein oraler Serotonin-Synthese-Inhibitor, der in ersten Studien (z.B. TELESTAR-Studie) vielversprechende Ergebnisse bei der Therapie des therapierefraktären Karzinoid-Syndroms zeigte, zum anderen das SSA Pasireotid, dessen Zielstruktur der SSTR 4 und 5 ist. Eine Empfehlung besteht bisher ebenfalls im Rahmen der Therapie des therapierefraktären Karzinoidsyndroms {Pavel 2016}.

1.8.7 Lokoregionäre Therapieverfahren

Für die Behandlung inoperabler hepatischer Metastasen bei NET stehen als lokoregionäre Verfahren die transarterielle Embolisation (TAE), die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die selektive interne Radiotherapie (SIRT) und die Radiofrequenzablation zur Verfügung. Indikationen sind die Symptomkontrolle bei Karzinoidsyndrom bei funktionell aktiven NET, sowie nicht-funktionelle NET, deren Ausdehnung auf die Leber begrenzt ist. Lokoregionäre Therapieverfahren können rezidivierend im Krankheitsverlauf angewandt werden. Die Wahl des Therapieverfahrens ist u.a. von der Größe, dem Verteilungsmuster, der Anzahl, der Vaskularisierung und dem Proliferationsindex der Leberläsionen abhängig {Pavel 2016}. Lebermetastasen neuroendokriner Tumore sind in den meisten Fällen stark vaskularisiert und erhalten den Großteil ihrer Blutzufuhr durch die Arteria hepatica im Gegensatz zum normalen Lebergewebe, das vor allem über die Vena portae gespeist wird. Diese Eigenschaft nutzt man bei der endovaskulären Therapie. Bei der TAE werden zytotoxische Pharmaka wie Polyninylalkohol oder alkoholhaltige Gelschaumpuder in die Leberarterie injiziert. Konsekutiv kommt es zur Ischämie und Nekrose des Tumorgewebes. Bei der TACE werden zusätzlich Chemotherapeutika wie beispielsweise Doxorubicin, Streptozocin und Melphalan appliziert, was zu deutlich höheren Konzentrationen dieser Zytostatika im Tumorgewebe als bei der systemischen Therapie führt {Modlin 2008} {Kennedy 2015}. Ein Nachteil beider Therapien ist die hohe Nebenwirkungsrate von bis zu 10% für einen hepatischen Abszess, Nierenversagen, intestinale und cholezystische Nekrosen, ein anderer Nachteil ist eine geschätzte Mortalität von 3 bis 7% {Ramage 2012}. Bei der SIRT werden über einen transfemorale Zugang Yttrium-90-Mikropartikel in die Arteria hepatica freigesetzt, die dann im Sinne einer Brachytherapie auf die Lebermetastasen wirken {Kennedy 2015}. Nebenwirkungen sind selten und beinhalten vor allem das Postembolisationssyndrom und ein leicht erhöhtes Risiko für Strahlengastritis und Ulzera {Ramage 2012}. Da bisher keine Studien existieren, die alle drei Therapieoptionen miteinander vergleichen, ist keine Aussage bezüglich eines Überlebensvorteiles (progressionsfreies Überleben oder Gesamtüberleben) möglich. In einzelnen randomisierten Studien konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieergebnissen festgestellt werden {Kennedy 2015}.

Die Radiofrequenzablation wird unter CT- oder MRT-Kontrolle perkutan oder laparoskopisch durchgeführt. Hierbei können Metastasen mit einem Durchmesser < 5 cm angegangen werden. Um eine Symptomkontrolle zu erreichen, ist in vielen Fällen eine Abtragung von mindestens 90% der darstellbaren Läsionen notwendig. Grenzen

dieser Therapie sind eine hohe Anzahl oder ein geringer Durchmesser der Läsionen {Ramage 2012}.

1.8.8 Externe Bestrahlung

NET selbst sind nicht strahlensensibel, daher ist die externe Bestrahlung kein obligatorischer Bestandteil der Therapie. Jedoch zeigt sie gute Ergebnisse in der Schmerzreduktion bei Patienten mit Knochenmetastasen. Auch wird sie gelegentlich zur Behandlung von Hirnmetastasen eingesetzt {Ramage 2012}.

1.9 Zielsetzung der Arbeit

Die Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Marburg setzt seit 2009 die Radioligandentherapie mit Yttrium-90-DOTATOC und Lutetium-177-DOTATOC zur Behandlung metastasierter oder inoperabler neuroendokriner Tumoren ein. Das Ziel dieser Arbeit ist es, eine Qualitätskontrolle der Therapie am Standort Marburg durchzuführen und die Ergebnisse in Bezug zu aktuellen Veröffentlichungen zu setzen. Dies soll anhand folgender Kernfragen erarbeitet werden: Gab es akute oder späte Nebenwirkungen? Wenn ja, welcher Art waren diese? Zeigten sich Unterschiede im Nebenwirkungsprofil von Yttrium-90-DOTATOC und Lutetium-177-DOTATOC? Wie war das Therapieansprechen und gab es Differenzen zwischen beiden Therapien? Wie stehen die in Marburg erzielten Ergebnisse im Vergleich zu publizierten Resultaten anderer Zentren?

2. Material und Methoden

2.1 Quellen der Datenerhebung

Diese Arbeit analysiert die Daten aller Patienten mit neuroendokrinen Tumoren, die vom Juni 2009 bis zum Dezember 2012 in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Marburg eine Radioligandentherapie mit Yttrium-90-DOTATOC oder Lutetium-177-DOTATOC erhielten. Eine Randomisierung der Patienten fand nicht statt. Die Entscheidung für eine Therapie mit Yttrium-90-DOTATOC oder Lutetium-177-DOTATOC wurde anhand des Rezeptorstatus, der Begleiterkrankungen und der Nierenfunktion getroffen.

Die Daten wurden retrospektiv anhand von Patientenakten und Pflegeberichten der Klinik für Nuklearmedizin und der Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie der Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikum Marburg, Arztbriefen, Laborberichten und telefonischen Interviews der vor- und nachbehandelnden auswärtigen Kliniken, Hausärzte und Fachärzte erhoben.

Eine Verlaufsdokumentation erfolgte bis zum letzten Tag der Datenerhebung, dem 30.04.2013, oder bis zum Ausscheiden eines Patienten aus der Nachkontrolle.

2.2 Radionuklidtherapie

2.2.1 Einschlusskriterien

Grundsätzlich mussten alle Patienten, die für eine Radioligandentherapie in Frage kamen, folgende Kriterien erfüllen:

- szintigraphisch gesicherter Somatostatinrezeptorstatus und ein ausreichend hoher Tumorpription im vorgeschalteten Octreoscan, der mindestens dem der Leber entspricht
- palliativer Therapieansatz aufgrund des Metastasierungsmusters oder eines inoperablen Tumorstadiums
- Lebenserwartung von mindestens 3 bis 6 Monaten
- Karnofski-Index von mindestens 50%

2.2.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für eine Radionuklidtherapie waren:

- Schwangerschaft oder Stillzeit

- Niereninsuffizienz mit einer GFR von < 50 ml/min
- hämatologische Erkrankungen mit einem Hämoglobinserumspiegel von < 8 g/dl, einer Thrombozytenzahl $< 75\,000$ / μ l oder Leukozytenzahl < 2000 / μ l
- schwere Leberfunktionsstörung mit einem Gesamtbilirubin von $> 1,3$ mg/dl oder einem Serumalbumin < 30 g/l oder eine erhöhte Prothrombinzeit
- schwere kardiale Vorerkrankung

2.2.3 Vorbereitung

Vor jeder Radionuklidtherapie wurden bei allen Patienten folgende Laborwerte erhoben:

- Leberfunktion (ALT, AST, Albumin, Bilirubin)
- Nierenfunktion (Kreatinin, Harnstoff, GFR)
- Hämatologische Parameter (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzahl, Erythrozytenindizes, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl und Differentialblutbild)
- Tumormarker (Chromogranin A, Serotonin, Neuronspezifische Enolase, 5-HIES)

Wenn Patienten mit langwirksamen Somatostatinanaloga vorbehandelt waren, erfolgte 6 Wochen vor Therapie eine Umstellung auf kurzwirksame Präparate. Diese wurden 1 Tag vor der Therapie pausiert, um eine mögliche Konkurrenz der Somatostatinanaloga und der Radiopharmaka um die SSRT zu verhindern.

Um die Absorption des Radiopharmakons in den Nieren zu reduzieren, erhielten alle Patienten eine Infusion mit 2,5% Lysin und 2,5% Arginin in 1000 ml NaCl. Die Infusion begann 60 Minuten vor Applikation des Radiopharmakons und lief insgesamt über 4 Stunden mit einer Infusionsrate von 250 ml/h.

Die Patienten befanden sich standardisiert für 48 Stunden nach der Therapie in stationärer Behandlung.

2.2.4 Therapieschemata

Die Therapieschemata entsprachen den zum Zeitpunkt der Therapie aktuellen Leitlinien der DGN (vergl. S. 14 und 15).

2.2.5 Gründe für Therapieabbruch

Kam es noch während eines Behandlungszyklus oder bei den Zwischenstagings zu einem Progress der Erkrankung in der Bildgebung anhand der RECIST-Kriterien oder zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes eines Patienten, der auf einen Progress hinwies, wurde von einer weiteren Radionuklidtherapie abgesehen. Auch Langzeitnebenwirkungen wie beispielsweise eine über 3 Monate andauernde Knochenmarktoxizität WHO-Grad 3 oder 4, sowie eine neu aufgetretene oder

progrediente Nieren- oder Leberinsuffizienz konnten Gründe für einen Therapieabbruch sein.

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Nachbeobachtungszeitraum

Das Follow-up erfolgte im Idealfall über 24 Monate. Zwischenstagings durch die Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie der Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikums Marburg erfolgten zu den Zeitpunkten 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach der Radioligandentherapie. Hatte ein Patient nur einen Zyklus, so erfolgten die Stagings 3 Monate nach diesem, hatte ein Patient 2 Zyklen, so erfolgten die Stagings erst nach dem zweiten Therapiezyklus. Im Rahmen der Stagings wurde je eine Anamnese, eine klinische Untersuchung, eine Bildgebung mit CT oder MRT und eine Laborkontrolle mit Blutbild, Leberwerten, Nierenwerten und Tumormarkern durchgeführt. Im Falle eines Rezidivs, bei Behandlungsbedarf anderer Erkrankungen, bei Patientenwunsch oder -wegzug, sowie Todesfall wurde die Nachbeobachtung abgebrochen.

2.3.2 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen einer Radionuklidtherapie lassen sich in akute und verzögert eintretende einteilen.

Akute Nebenwirkungen der Radioligandentherapie wurden in die 3 Kategorien Übelkeit oder Erbrechen, Zunahme von tumorbedingten Schmerzen und andere Symptome eingeteilt. Diese können vom Zeitpunkt der Injektion bis 2 Tage nach Therapie auftreten. Sie wurden durch die behandelnden Ärzte und Krankenpfleger während des stationären Aufenthaltes und gegebenenfalls anschließend durch den weiterbehandelnden Hausarzt dokumentiert. Eine Therapie von Übelkeit und Erbrechen erfolgte durch die Gabe von Granisetron (Kevatril®) 1-2mg i.v. oder p.o., tumorbedingte Schmerzen wurden nach dem WHO-Stufenschema der Schmerztherapie behandelt.

Langfristige Nebenwirkungen betreffen Funktionsstörungen von Knochenmark, Nieren und Leber. Eine Überwachung der Patienten im Hinblick auf diese unerwünschten Wirkungen erfolgte anhand von Laborkontrollen. Dabei wurden die Laborwerte von einem Zeitpunkt unmittelbar vor der Therapie oder vom Therapietag als Ausgangswerte eingesetzt und anschließend Kontrollen an den ersten Tagen, danach wöchentlich über die ersten 4 Wochen nach Therapie, danach zweiwöchig für die nächsten 4 Wochen durchgeführt. Eine erneute Kontrolle erfolgte dann im Rahmen der Zwischenstagings 3

Monate nach Therapie und anschließend alle 6 Monate bis zu einem maximalen Nachbeobachtungszeitraum von 24 Monaten.

Folgen einer Hämatotoxizität können Anämie, Granulozytopenie oder Thrombozytopenie sein.

Eine Anämie wird nach der WHO in 4 Grade eingeteilt. Grad 1 weist einen Hämoglobinwert bis 10 g/dl auf, Grad 2 bis 8 g/dl, Grad 3 bis 6,5 g/dl und Grad 4 unter 6,5 g/dl.

| Grad | Hämoglobinwert in g/dl | Beurteilung |
|------|------------------------|-------------|
| 1 | < 13 (m) /12 (w) -10 | leicht |
| 2 | 10 - 8 | moderat |
| 3 | 8 - 6,5 | stark |
| 4 | < 6,4 | bedrohlich |

Tabelle 1: Anämie-Kriterien nach WHO

Eine Leukozytopenie nach WHO 1. Grades liegt vor bei einer Leukozytenzahl von 3800 – 3000/ μ l, 2. Grades bei 3000 – 2000/ μ l, 3. Grades bei 2000 – 1000/ μ l und 4. Grades bei unter 1000/ μ l.

| Grad | Leukozytenzahl pro μ l | Beurteilung |
|------|----------------------------|-------------|
| 1 | < 3800 - 3000 | leicht |
| 2 | 3000 - 2000 | moderat |
| 3 | 2000 - 1000 | stark |
| 4 | < 1000 | bedrohlich |

Tabelle 2: Leukozytopenie-Kriterien nach WHO

Die Einteilung der Thrombozytopenie nach WHO-Schema erfolgt ebenfalls in 4 Schweregraden. Grad 1 ist definiert durch eine Thrombozytenzahl von unter 140000 – 75000/ μ l, Grad 2 durch 75000 – 50000/ μ l, Grad 3 durch 50000 – 25000 und Grad 4 durch unter 25000/ μ l.

| Thrombozytenzahl | | Beurteilung |
|------------------|---------------|-------------|
| Grad | 1000/ μ l | |
| 1 | < 140 - 75 | leicht |
| 2 | 75 - 50 | moderat |
| 3 | 50 - 25 | stark |
| 4 | < 25 | bedrohlich |

Tabelle 3: Thrombozytopenie-Kriterien nach WHO

Vor Therapie, sowie zu den Zwischenstagings erfolgte eine Erhebung des großen Blutbildes, im Rahmen der Nachkontrollen durch den weiterbehandelnden Arzt wurde je ein kleines Blutbild erhoben.

Zur Erfassung nephrotoxischer Nebenwirkungen der Radionuklidtherapie wurden vor Therapie und im Rahmen der Zwischenstagings als Indikatoren der Kreatininserumspiegel und die GFR bestimmt. Gab es keinen Hinweis auf eine Einschränkung der Nierenfunktion, wurde durch den nachbehandelnden Arzt nur der Kreatininwert regelmäßig kontrolliert. Die Einteilung der Niereninsuffizienz erfolgte anhand der NKF in 5 Schweregrade. Beim 1. Grad gibt es Anzeichen einer Nierenschädigung bei normaler Nierenfunktion, beim 2. Grad zeigt sich eine GFR von 60 – 89 ml/min, beim 3. Grad von 59 – 30 ml/min, beim 4. Grad von 15 – 29 ml/min und beim 5. Grad von < 15 ml/min. Da eine Nierenschädigung allein anhand der laborchemischen Erhebung nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, wurden Patienten mit einer normwertigen GFR dem 1. Grad zugeordnet.

| Grad | GFR in ml/min | Beurteilung |
|------|---------------|------------------------|
| 1 | ≥ 90 | Normale Nierenfunktion |
| 2 | 60 - 89 | milde |
| 3 | 59 - 30 | mittelschwer |
| 4 | 15 - 29 | schwer |
| 5 | < 15 | Nierenversagen |

Tabelle 4: Niereninsuffizienz-Kriterien nach NKF

Mögliche Leberfunktionsstörungen wurden durch Kontrolle des Gesamtbilirubin, der Gamma-Glutamyl-Transferase und der alkalischen Phosphatase erfasst. Eine weitere Subklassifizierung wurde hierbei nicht vorgenommen.

2.3.3 Biochemisches Ansprechen

Die Messung der Tumormarkerspiegel im Serum allein lässt keine objektive Aussage über das Therapieansprechen zu. Jedoch können sie als Verlaufsparemeter genutzt werden und haben in Kombination mit klinischen und morphologischen Untersuchungen prognostische Aussagekraft {Eisenhauer 2009}.

Es gibt keine standardisierten Kriterien, die ein biochemisches Ansprechen charakterisieren. In der Mehrzahl der Veröffentlichungen gilt jedoch ein Absinken der Tumormarker unter < 50% als ein Zeichen für einen Therapieerfolg im Sinne eines Regress, ein Anstieg der Tumormarker > 50% als Zeichen eines Progress {Vinjamuri

2013}. Verblieb der Tumormarkerserumspiegel zwischen diesen Werten, wurde dies als stabiler Krankheitsverlauf gewertet. Hierbei wurde jeweils das beste erzielte Ergebnis in die statistische Auswertung einbezogen.

Es erfolgte zunächst ein Screening auf verschiedene Tumormarker, die im Rahmen von neuroendokrinen Tumorerkrankungen erhöht sein können. Dies sind zum einen die generellen Marker Chromogranin A, Serotonin bzw. 5-HIES und Neuronspezifische Enolase. Zum anderen wurden spezifische Marker, die nur bei bestimmten NET erhöht sind wie beispielsweise Gastrin beim Gastrinom, untersucht.

Waren ein oder mehrere Tumormarker vor Therapiebeginn positiv, so erfolgte eine weitere Kontrolle nach Therapie im Rahmen der Zwischenstagings.

2.3.4 Morphologisches Ansprechen

Ein weiterer wichtiger Faktor der Therapieevaluation ist die Beurteilung von Veränderungen der Tumormasse {Eisenhauer 2009}. Um Aussagen über ein objektives morphologisches Ansprechen treffen zu können, bedarf es standardisierter, auf der anatomischen Tumormasse begründeter Kriterien. Im Jahr 1981 wurden solche erstmals durch die WHO veröffentlicht {Miller 1981}. Den hier verwendeten Standard stellen die 2000 herausgegebenen RECIST-Leitlinien dar {Therasse 2000}. Die Evaluation des morphologischen Ansprechens erfolgt mittels Computertomographie (CT) oder Kernspintomographie (MRT), welche die zurzeit besten reproduzierbaren Methoden darstellen. Für die Sonographie gibt es keine Empfehlung, da sie schlecht reproduzierbar und stark untersucherabhängig ist.

Die RECIST-Leitlinien empfehlen zunächst alle erfassten Tumoreläsionen und Lymphknoten in messbare und nicht-messbare zu unterteilen. Messbare Tumoreläsionen müssen in mindestens einer Dimension einen Mindestdurchmesser von 10 mm in der Längsachse, maligne Lymphknoten von 15 mm in der kurzen Achse im CT oder MRT (bei einer maximalen Schichtdicke von 5 mm) aufweisen. Alle anderen Läsionen gelten als nicht-messbar und werden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Bestimmung der Ausgangswerte sollte möglichst zeitnah und nie mehr als 4 Wochen vor Therapiebeginn erfolgen. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes sollte, sofern möglich, dieselbe Methode der Bildgebung und Auswertung benutzt werden.

Vor Therapiebeginn sollte die Gesamtumorlast bestimmt werden. Diese besteht wiederum aus den Zielläsionen, die sich aus bis zu 5 messbaren Läsionen mit bis zu 2 messbaren Läsionen pro Organ zusammensetzen. Sie sollten so gewählt sein, dass sie einen möglichst hohen Durchmesser haben, alle betroffenen Organe repräsentieren und reproduzierbar gut darstellbar sind. Zudem wird der Gesamtdurchmesser aller

Zielläsionen und messbaren Lymphknoten vor Therapiebeginn ermittelt und als Referenzwert genutzt, um auch längerfristig Aussagen über das morphologische Tumoransprechen machen zu können.

Das objektive morphologische Tumoransprechen wird anhand der Zielläsionen und messbaren Lymphknoten folgendermaßen eingeteilt: Eine komplette Remission (CR) liegt vor, wenn keine der Zielläsionen mehr nachweisbar ist und messbare Lymphknoten einen Durchmesser von unter 10 mm haben. Bei einem partiellen Ansprechen (PR) hat sich der Gesamtdurchmesser aller Zielläsionen um mindestens 30% im Vergleich zum Basiswert dezimiert. Es handelt sich um einen Progress (PD), wenn der Gesamtdurchmesser der Zielläsionen um mindestens 20% gewachsen ist und eine absolute Größenzunahme von mindestens 5 mm stattgefunden hat. Auch das Auftreten von einer oder mehrerer neuer Läsionen gilt als Progress. Liegt keine oder nur eine geringe Größenänderung vor, die weder für eine partielle Remission, noch für einen Progress ausreichend ist, so spricht man von einer stabilen Erkrankung (SD). Kann eine Untersuchung nicht ausgewertet werden, z.B. wenn unmittelbar vor dem Untersuchungszeitpunkt eine Therapie aus dem Bereich der lokoregionären Verfahren erfolgte, so wird diese mit dem Terminus nicht-auswertbar (NE) bezeichnet {Eisenhauer 2009}. Das morphologische Ansprechen aller Patienten wurde zu den erhobenen Untersuchungszeitpunkten je in eine dieser fünf Kategorien eingeordnet. Zusätzlich erfolgte die Ermittlung des Gesamtansprechens, welches das beste Ansprechen bis zum Progress darstellt.

2.3.5 Klinisches Ansprechen

Das klinische Ansprechen wurde mit Hilfe der Anamnese und der körperlichen Untersuchung der Patienten im Rahmen der Stagings zur Nachkontrolle zu den Zeitpunkten 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach Therapie erhoben. Hierbei wurde zum einen das subjektive Befinden des Patienten mit Auskunft über das Vorhandensein keiner, bekannter und neuer Symptome dokumentiert, zum anderen wurden der Allgemeinzustand, das Vorliegen eines Karzinoidsyndroms mit Erhebung von dessen Symptomen (Diarrhoe, Übelkeit oder Erbrechen, Flush), Schmerzen und andere Symptome durch den untersuchenden Arzt erfragt und vermerkt.

2.3.6 Überleben

Anhand der Patientenakten und telefonischer Befragung der Hausärzte wurde das Überleben der Patienten bis zum Ende der Datenerhebung (April 2013) dokumentiert. Sollte es im Beobachtungszeitraum zum Tode gekommen sein, wurden Todesursache, Zeit von der Erstdiagnose bis zum Tod und Zeit von der letzten Radionuklidtherapie bis zum Tod dokumentiert.

2.4 Statistische Auswertung

Die erhobenen Parameter wurden statistisch mit der Software Excel® Version 2014 (Microsoft Corporation) und dem statistischen Labor Dr. Kottman unter Verwendung von SPSS für Windows, Version 22.0 (SPSS Inc., U.S.A.) ausgewertet. Metrische Variablen wurden in der Analyse als Mittelwerte und Mediane angegeben. Streumaße wurden als Standardabweichungen und Quantile angeführt. Das Vorliegen einer Normalverteilung bei den metrischen Variablen wurde mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests geprüft. Die weiteren angewandten Tests hingen davon ab, ob es sich dabei um eine normalverteilte oder nicht normalverteilte Stichprobe handelte. So wurde für 2 normalverteilte, unabhängige Stichproben der T-Test und für nicht normalverteilte Stichproben der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Wurden mehr als 2 der verbundenen normalverteilten Stichproben verglichen, erfolgte dies nach dem allgemeinen linearen Modell mit Messwiederholungen. Handelte es sich um mehr als 2 verbundene, nicht normalverteilte Stichproben, wurde der Friedman-Test angewandt. Bei Vergleich von mehr als 2 Stichproben wurde für unabhängige, normalverteilte Stichproben die einfaktorielle ANOVA durchgeführt, handelte es sich um unabhängige, nicht normalverteilte Stichproben kam der H-Test nach Kruskal und Wallis zum Einsatz. Die Auswertung des klinischen Ansprechens erfolgte mit dem modifizierten Chi-Quadrat-Tests nach McNemar. Alle kategorisierten Daten wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher analysiert. Die Auswertung des Überlebens erfolgte mit Kaplan-Meier-Analysen, die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit Log Rank analysiert. Für alle Tests folgte eine zweiseitige Prüfung der Signifikanz mit Annahme einer statistischen Signifikanz bei einem p-Wert $< 0,05$. Die Grafiken wurden mit Excel und SPSS erstellt, wobei die Mediane und Quartilsabstände als Boxplots dargestellt wurden und die kategorisierten Daten als einfache und gruppierte Balkendiagramme. Während in den Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen $1\frac{1}{2}$ - 3 Boxlängen außerhalb der Box lagen; sie sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte, die mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden, als Kreuze aufgetragen sind.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt erhielten 35 Patienten am Universitätsklinikum Marburg vom Juni 2009 bis zum Dezember 2012 eine Radionuklidtherapie. 15 Patienten wurden mit Yttrium-90-DOTATOC behandelt, darunter 10 Männer und 5 Frauen. Eine Radionuklidtherapie mit Lutetium-177-DOTATOC bekamen 20 Patienten, welche sich aus 16 Männern und 4 Frauen zusammensetzten. Bezüglich der Geschlechterverteilung in beiden Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied (Fisher-Test, $p = 0,451$).

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der ersten Radionuklidtherapie lag in der Yttrium-90-Gruppe bei 64,6 Jahren (Standardabweichung 9,75, Median 64 Jahre), in der Lutetium-177-Gruppe betrug das durchschnittliche Alter 58,7 Jahre (Standardabweichung 12, Median 58,5 Jahre). Ein statistisch relevanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte sich nicht (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,151$).

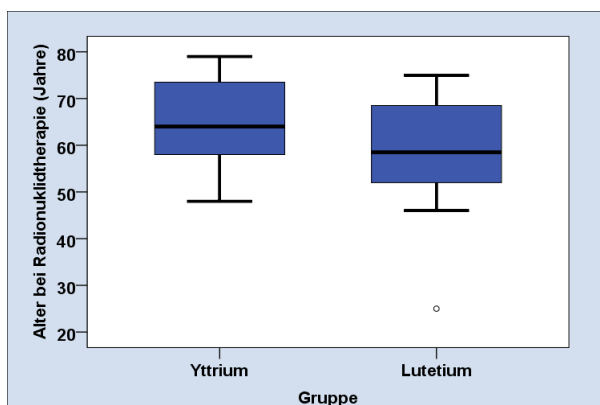


Abbildung 1: Alter bei Radionuklidtherapie

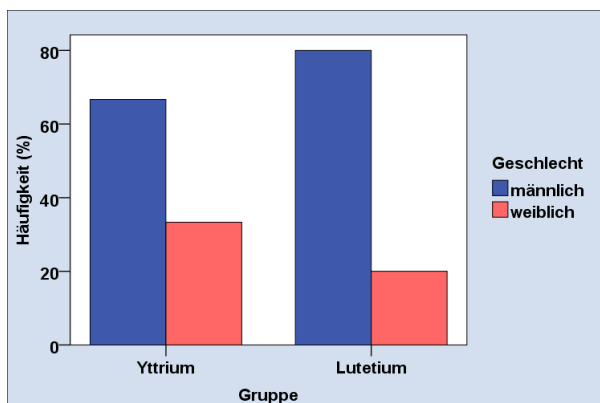


Abbildung 2: Geschlechterverteilung

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose lag in der Yttrium-90-Gruppe bei 57,5 Jahren (Standardabweichung 10,9, Median 59 Jahre. Bei der Lutetium-177-Gruppe

ergab sich ein Durchschnittswert von 54,4 Jahren (Standardabweichung 12,3, Median 57 Jahre). Auch hier ergab sich kein Unterschied (t-Test: $p = 0,448$).

Der Mittelwert für die Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Radionuklidtherapie betrug in der Yttrium-90-Gruppe 71,7 Monate (Standardabweichung 66,4, Median 51), in der Lutetium-177-Gruppe 64,2 Monate (Standardabweichung 71,6, Median 32 Monate) ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,445$).

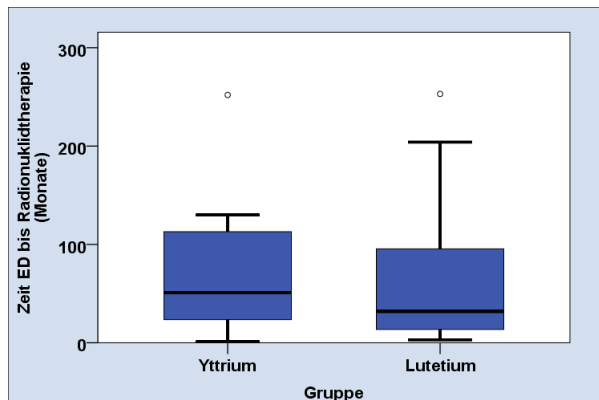


Abbildung 3: Zeit Erstdiagnose bis Radionuklidtherapie

Innerhalb der Yttrium-90-Gruppe hatte 1 Patienten einen undifferenzierten, 1 Patient einen mäßig differenzierten und 10 Patienten einen hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumor. Bei der Lutetium-177-Gruppe ergaben sich bei 3 Patienten mäßig- und bei 16 Patienten hochdifferenzierte neuroendokrine Tumore.

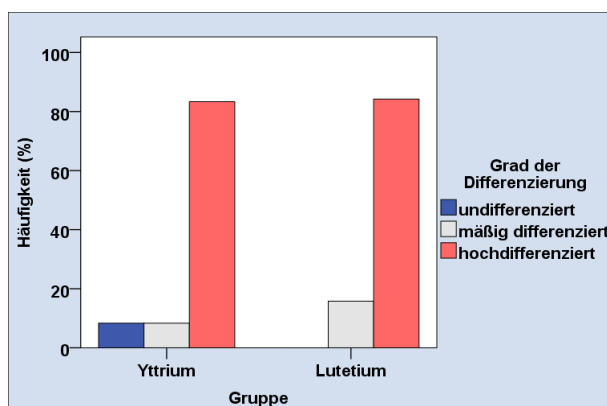


Abbildung 4: Histologisches Grading

Der Großteil der Patienten wies hochdifferenzierte Tumorzellen auf ohne statistischen Unterschied zwischen den Therapiegruppen (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,387$).

Die Lokalisation des Primarius zeigte in der Yttrium-90-Gruppe folgende Verteilung: 57,1% ($n = 8$) im Ileum, 7,1% ($n = 1$) im Jejunum, 21,4% ($n = 3$) im Pankreas und 14,3% ($n = 2$) an anderer Lokalisation. Innerhalb der Lutetium-177-Gruppe befand sich der

Primarius bei 56,2% (n = 9) im Ileum, 37,5% (n = 6) im Pankreas und 6,2% (n = 1) an anderer Lokalisation.

Chromogranin A-positiv waren in der Yttrium-90-Gruppe 12 Patienten, in der Lutetium-177-Gruppe ebenfalls 12 Patienten. Synaptophysin ließ sich in der Yttrium-90-Gruppe und der Lutetium-177-Gruppe bei jeweils 10 Patienten nachweisen. In der Yttrium-90-Gruppe ließ sich bei 12 Patienten in der histopathologischen Untersuchung ein erhöhter Ki-67-Index nachweisen, in der Lutetium-177-Gruppe bei 14 Patienten. Bezüglich des Status der drei biochemischen Marker Chromogranin A, Synaptophysin und Ki-67-Index gab es statistisch gesehen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Fisher-Test: Chromogranin A: $p = 0,281$, Synaptophysin: $p = 0,492$ und Ki-67: $p = 0,700$).

Bei allen Patienten lagen zum Therapiezeitpunkt Fernmetastasen vor. In der Yttrium-90-Gruppe zeigten alle Patienten (100%, n = 15) Lebermetastasen, 13 (86,7%) Lymphknotenmetastasen, 6 (40%) ossäre Metastasen und 8 (53,3%) Metastasen mit anderen Lokalisationen. Bei der Lutetium-177-Gruppe wiesen 18 Patienten (90%) Leber-, 13 (65%) Lymphknoten-, 7 (35%) Knochen- und 7 (35%) andere Metastasen auf. Bezüglich der Metastasenverteilung und des Status ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. (Fisher-Test: Lebermetastasen: $p = 0,496$, Lymphknotenmetastasen: $p = 0,244$, Knochenmetastasen: $p = 1,00$, andere Metastasen $p = 0,321$).

Zu Therapiebeginn hatten in der Yttrium-90-Gruppe 11 Patienten (73,3%) einen Progress und 4 (26,7%) einen stabilen Krankheitsverlauf. Bei der Lutetium-177 Gruppe zeigte sich bei 17 Patienten (85%) ein Progress, bei 3 Patienten (15%) eine stable disease. Statistisch gab es zu Therapiebeginn keinen Unterschied (Fisher-Test: $p = 0,430$) bezüglich des Krankheitsstadiums.

Insgesamt wiesen 3 Patienten (20%, n = 15) in der Yttrium-90-Gruppe und 1 Patient (5%, n = 20) in der Lutetium-177-Gruppe zum Therapiezeitpunkt einen Zweitumor auf. In der Yttrium-90-Gruppe hatte 1 Patientin ein Mamma-Karzinom, 1 Patientin ein Ovarial-Karzinom und 1 Patientin ein Fibroadenom der Mamma. In der Lutetium-177-Gruppe hatte 1 Patient ein Hypophysenadenom.

3.2 Radionuklidtherapie

In der Yttrium-90-Gruppe wurden durchschnittlich 1,7 Therapiezyklen (Standardabweichung von 0,5, Median 2), in der Lutetium-177-Gruppe 1,9 Zyklen (Standardabweichung 0,4, Median 2) durchgeführt. Somit erhielten 3 Patienten (20%) in

der Yttrium-90-Gruppe und 2 Patienten (10%) in der Lutetium-177-Gruppe nur einen Therapiezyklus.

8 Patienten (53,3%) der Yttrium-90 Gruppe erhielten den ersten Therapiezyklus 2009, 6 Patienten (40%) 2010 und 1 Patient (6,7%) 2012. Bei der Lutetium-177-Gruppe hatten 3 Patienten (15%), 1 Patient (5%) 2010, 11 Patienten (55%) 2011 und 5 Patienten (25%) 2012 ihren ersten Zyklus.

Für den zweiten Zyklus ergab sich folgende Konstellation für die Yttrium-90-Gruppe: 2 Patienten (13,3%) 2009, 9 Patienten (60%) 2010 und 1 Patient (6,7%) 2012. In der Lutetium-177-Gruppe waren es 2009 4 Patienten (11,4%), 2010 9 Patienten (25,7%), 2011 9 Patienten (25,7%) und 2012 8 Patienten (22,9%).

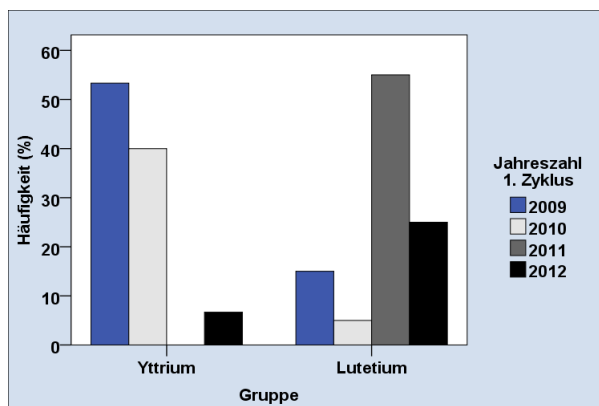


Abbildung 5: Jahreszahl, 1. Zyklus

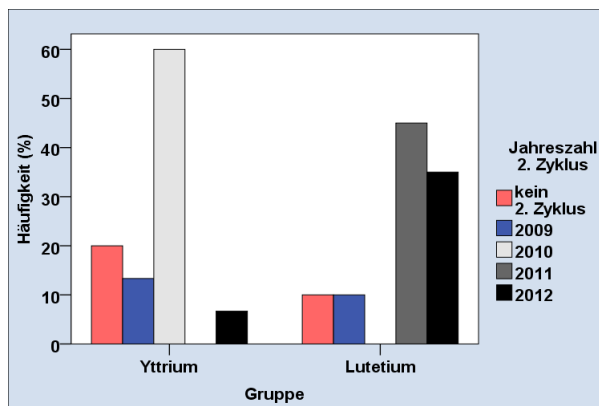


Abbildung 6: Jahreszahl, 2. Zyklus

Beim ersten Zyklus wurde in der Yttrium-90-Gruppe eine durchschnittliche Aktivität von 7200 MBq (Standardabweichung 1281, Median 7102 MBq) appliziert, in der Lutetium-177-Gruppe hingegen 6304 MBq (Standardabweichung 390, Median 6432 MBq). Somit ergab sich bezüglich der applizierten Aktivität ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,030$).

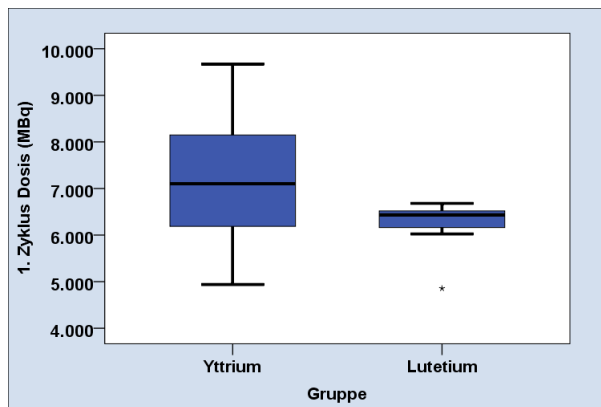


Abbildung 7: Aktivität, 1. Zyklus

Beim zweiten Zyklus ergab sich für die Yttrium-90-Gruppe ein Mittelwert von 5662 MBq (Standardabweichung 3228, Median 6501 MBq) und in der Lutetium-177-Gruppe durchschnittlich 5756 MBq (Standardabweichung 1984, Median 6358 MBq). Bei nahezu identischer applizierter Aktivität ließ sich beim zweiten Zyklus kein signifikanter Unterschied mehr ermitteln (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,504$).

3.3 Vorbehandlung

Insgesamt erhielten 12 Patienten (80%) in der Yttrium-90-Gruppe und 14 Patienten (70%) der Lutetium-177-Gruppe eine chirurgische Therapie vor der Radionuklidtherapie. Dabei wurde bei 11 der Patienten in der Yttrium-90-Gruppe und bei allen 14 der Patienten in der Lutetium-177-Gruppe der Primarius reseziert. Eine palliative chirurgische Intervention wurde bei 1 (7%) der mit Yttrium-90-DOTATOC und bei 2 (10%) der mit Lutetium-177-DOTATOC behandelten Patienten durchgeführt. Statistisch ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Anteil der Patienten mit chirurgischer Vorbehandlung (Fisher-Test: $p = 0,7$) zwischen beiden Therapiegruppen.

7 (47%) der Patienten der Yttrium-90-Gruppe und 4 (20%) der Lutetium-177-Gruppe hatten im Vorfeld eine Chemotherapie erhalten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte nicht ermittelt werden (Fisher-Test: $p = 0,144$).

Eine lokoregionäre Therapie wurde bei 6 (40%) der Patienten in der Yttrium-90-Gruppe und bei 6 (30%) in der Lutetium-177-Gruppe durchgeführt.

Medikamentös waren in der Yttrium-90-Gruppe 10 Patienten (67%), in der Lutetium-177-Gruppe 17 Patienten (85%) vorbehandelt ohne statistischen Unterschied zwischen den Gruppen (Fisher-Test: $p = 0,246$). Hierbei wurden vor allem Somatostatinanaloga eingesetzt.

In der Yttrium-90-Gruppe hatte 1 Patient (7%) und in der Lutetium-177 Gruppe kein Patient eine externe Radiatio im Vorfeld erhalten.

3.4 Nachbehandlung

Weitere Behandlungsmodalitäten nach Durchführung der Radionuklidtherapie wurden bis maximal 24 Monate nach der zweiten Radionuklidtherapie erhoben. In diesem Zeitraum erhielten in der Yttrium-90-Gruppe 2 Patienten (13%), in der Lutetium-177-Gruppe 1 Patient (5%) eine chirurgische Therapie. Eine Primarius-Resektion wurde bei 1 der Patienten in der Yttrium-90-Gruppe durchgeführt, bei den übrigen Patienten handelte es sich um eine palliative Intervention.

2 Patienten (13%) wurden in der Yttrium-90-Gruppe nach Radionuklidtherapie weiter chemotherapeutisch behandelt, in der Lutetium-177-Gruppe war es kein Patient.

Eine lokoregionäre Therapie wurde bei je 1 Patient (7%) in der Yttrium-90-Gruppe und 1 Patienten (5%) in der Lutetium-177-Gruppe durchgeführt.

Medikamentös wurden 9 (60%) der Patienten in der Yttrium-90-Gruppe und 11 (55%) in der Lutetium-177-Gruppe nachbehandelt.

Eine externe Radiatio erhielt nach Radionuklidtherapie je noch 1 Patient (7%) in der Yttrium-90-Gruppe und 1 Patient (5%) in der Lutetium-177-Gruppe.

Signifikante Unterschiede für die verschiedenen Therapien ergaben sich zwischen beiden Behandlungsgruppen in der statistischen Analyse nicht (Fisher-Test: chirurgische Therapie: $p = 0,565$; Chemotherapie: $p = 0,176$; interventionelle radiologische Therapie: $p = 1,0$; medikamentöse Therapie $p = 1,0$; externe Radiatio: $p = 1,0$).

3.5 Akute Nebenwirkungen

1. Zyklus

Zu akuten Nebenwirkungen kam es beim ersten Zyklus der Radionuklidtherapie insgesamt bei 8 (53%) der Patienten in der Yttrium-90-Gruppe und 3 (15%) in der Lutetium-177-Gruppe. Somit ergab sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Lutetium-177-Gruppe (Fisher-Test: $p = 0,027$). In der Yttrium-90-Gruppe gaben 8 (53%) und in der Lutetium-177-Gruppe 2 Patienten (10%) Übelkeit oder Erbrechen an. Alle betroffenen Patienten wurden unter Gabe von Granisetron-HCl (Kevatril®) symptomfrei. Eine Schmerzzunahme der durch den Primarius oder Metastasen verursachten Läsionen wurde in der Yttrium-90-Gruppe bei 2 (13%), in der Lutetium-177-Gruppe bei keinem Patienten beobachtet. Unter Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema konnte bei beiden Patienten eine Schmerzfreiheit erzielt werden. Andere Nebenwirkungen zeigten 2 (13%) der Patienten in der Yttrium-90-Gruppe in Form von

akutem Nierenversagen bei Tumorlysesyndrom und Parästhesien des Gesichtes und 1 Patienten (5%) in der Lutetium-177-Gruppe mit Polyurie.

Die weitere statistische Auswertung zeigte, dass sich der Unterschied zwischen beiden Gruppen vor allem auf das Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen nach der Therapie bezog (Fisher-Test: $p = 0,008$), während sich für die anderen beschriebenen akuten Nebenwirkungen kein signifikanter Unterschied ergab (Fisher-Test: Schmerzzunahme: $p = 0,176$; andere: $p = 0,565$). Eine weitere Subklassifizierung der selteneren Nebenwirkungen war aufgrund der sehr geringen Fallzahlen nicht sinnvoll.

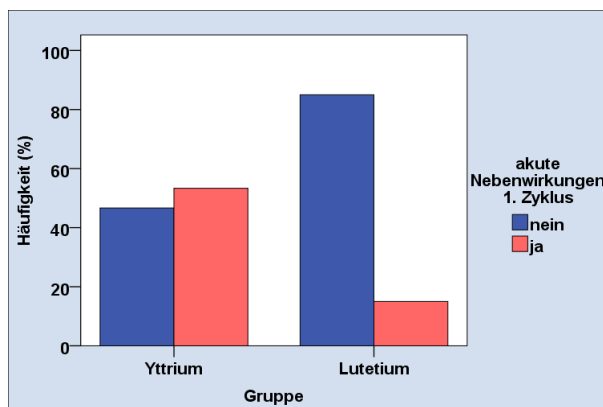


Abbildung 8: Akute Nebenwirkungen, 1. Zyklus

2. Zyklus

Beim zweiten Therapiezyklus wurden in der Yttrium-90-Gruppe bei 4 Patienten (27%) und in der Lutetium-177-Gruppe bei 6 Patienten (30%) akute Nebenwirkungen verzeichnet. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen zeigte sich hierbei nicht mehr (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,427$), wobei die statistische Aussagekraft bei geringer Fallzahl in der Yttrium-90-Gruppe (Yttrium-90-Gruppe: $n = 11$, Lutetium-177-Gruppe: $n = 18$) als deutlich eingeschränkt zu beurteilen ist. So zeigten 4 (27%) der Patienten der Yttrium-90-Gruppe Übelkeit oder Erbrechen, während es in der Lutetium-177-Gruppe 2 (10%) waren. Eine erfolgreiche Therapie mit Granisetron-HCl konnte bei allen betroffenen Patienten durchgeführt werden. Eine Schmerzzunahme der Tumorkläsionen ergab sich nur bei einem Patienten in der Lutetium-177-Gruppe (5%). Auch diese konnte mit einer Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema erfolgreich behandelt werden. An anderen Nebenwirkungen wurde in der Yttrium-90-Gruppe Cephalgien bei 1 Patient (7%) beschrieben. In der Lutetium-177-Gruppe gab es bei 4 Patienten (20%) andere Nebenwirkungen mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, thorakalen Schmerzen, einer passageren Hypokaliämie und Flush. Die statistische Auswertung ergab keine signifikanten Unterschiede für die verschiedenen Nebenwirkungen zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat-Test: Übelkeit/Erbrechen: $p = 0,121$; Schmerzzunahme: $p = 0,319$; andere: $p = 0,291$)

3.6 Langzeitnebenwirkungen

3.6.1 Hämatotoxizität

Hämoglobin

1. Zyklus

Die durchschnittliche Hämoglobin-Konzentration im Blut lag vor Therapiebeginn in der Yttrium-90-Gruppe (n = 15) bei 12,3 g/dl (Standardabweichung 1,5, Median 12,3 g/dl), 2 (13%) der Patienten wiesen eine moderate und 8 (53%) eine schwere Anämie auf. In der Lutetium-177-Gruppe (n = 19) zeigte sich ein Durchschnitts-Hämoglobingehalt von 13 g/dl (Standardabweichung 2,1, Median 13,6 g/dl), wobei 1 Patient (5%) eine moderate Anämie und 7 Patienten (37%) eine schwere Anämie aufwiesen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen bezüglich des durchschnittlichen Hämoglobingehaltes (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,110$).

In der Zeitspanne von ein bis zwei Wochen nach der ersten Therapie ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe (n = 12) ein Durchschnittswert von 11,8 g/dl (Standardabweichung 1,9, Median 12,3 g/dl), wobei 2 Patienten (17%) eine moderate und 6 Patienten (50%) eine schwere Anämie aufwiesen. In der Lutetium-177-Gruppe (n = 12) zeigte sich bei einem durchschnittlichen Hämoglobinwert von 13 g/dl (Standardabweichung 1,8, Median 13,5 g/dl) ein Anteil von 4 Patienten (33%) mit einer schweren Anämie. Die statistische Analyse zeigte weiterhin keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,100$).

Für den Zeitraum von drei bis vier Wochen nach der ersten Radionuklidtherapie zeigte sich in der Yttrium-90-Gruppe (n = 12) ein durchschnittlicher Mittelwert von 12,1 g/dl (Standardabweichung 2,7, Median 12,5 g/dl). 1 Patient (8%) hatte eine leichtgradige, 1 Patient (8%) eine moderate und 6 Patienten (50%) eine schwere Anämie. In der Lutetium-177-Therapiegruppe (n = 7) wurde eine Durchschnitts-Hämoglobinkonzentration von 13,8 g/dl (Standardabweichung 1,5, Median 14,4 g/dl) gemessen, wobei 2 der Patienten (29%) eine schwere Anämie aufwiesen. Für die durchschnittlichen Hämoglobinkonzentrationen ließ sich kein Unterschied ermitteln (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,047$).

Nach sechs bis acht Wochen wurde in der Yttrium-90-Gruppe (n = 8) für den Hämoglobingehalt ein Durchschnitt von 12,3 g/dl (Standardabweichung 1,1, Median 12,5 g/dl) erhoben. Nach der WHO-Einteilung für Anämie ergab sich dementsprechend bei 3 Patienten (38%) keine, bei 1 Patient (13%) eine moderate und bei 4 Patienten (50%) eine schwere Anämie. Für die Patienten der Lutetium-177-Gruppe (n = 10) zeigte sich

bei einem Durchschnitts-Hämoglobinwert von 13,2 g/dl (Standardabweichung 1,6, Median 13,4 g/dl) folgende Verteilung: 7 Patienten (70%) ohne Anämie, 1 Patient (10%) mit moderater und 2 Patienten (20%) mit schwerer Anämie. Auch bei der letzten Erhebung nach dem ersten Therapiezyklus ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,33$).

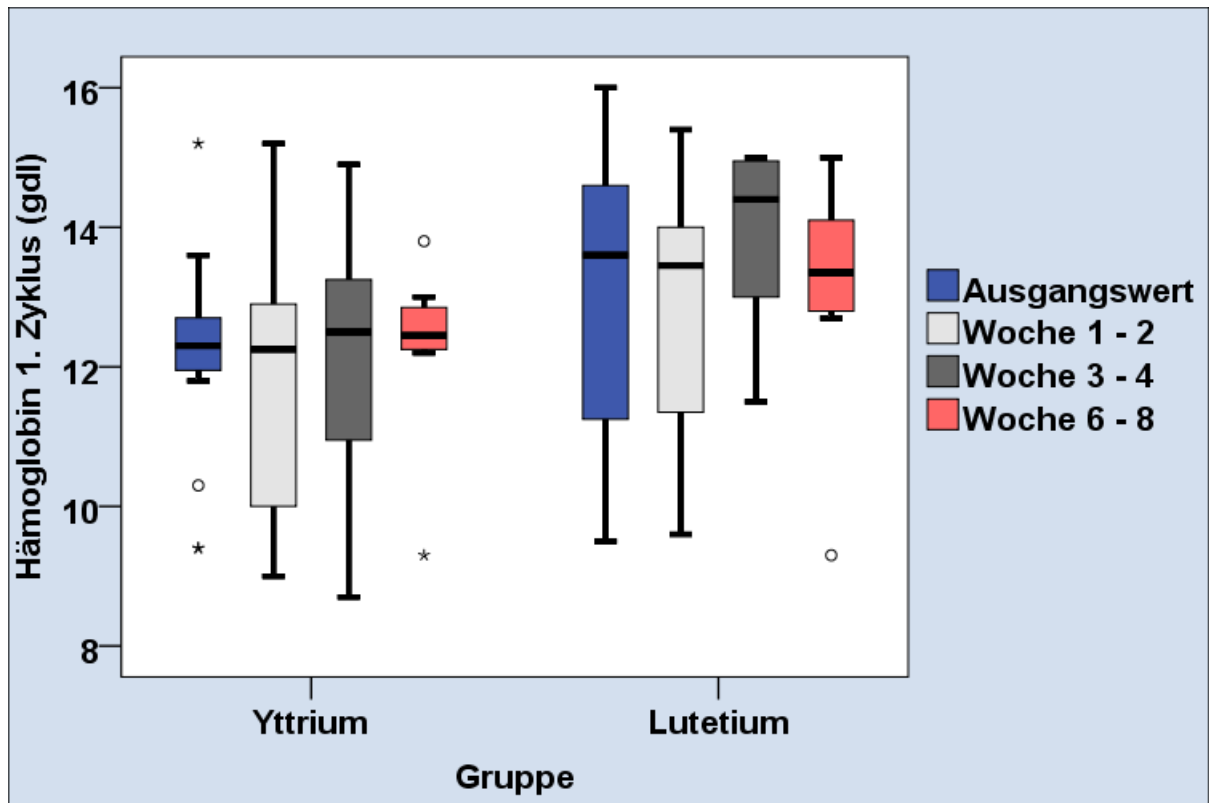


Abbildung 9: Hämoglobin, 1. Zyklus

2. Zyklus

Die Erhebung der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentrationen vor Beginn des zweiten Zyklus ergab für die Yttrium-90-Gruppe ($n = 12$) einen Wert von 11,8 g/dl (Standardabweichung 1,5, Median 12 g/dl), für die Lutetium-177-Gruppe ($n = 15$) von 13 g/dl (Standardabweichung 1,5, Median 13,2 g/dl). Hierbei ergab sich statistisch ein signifikanter Unterschied zugunsten der Lutetium-177-Gruppe (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,031$). In der Yttrium-90-Gruppe wiesen je 1 Patient (8%) eine leichte und eine moderate und 5 Patienten (42%) eine schwere Anämie auf. In der Lutetium-177-Gruppe waren es 7 Patienten (40%) mit schwerer Anämie.

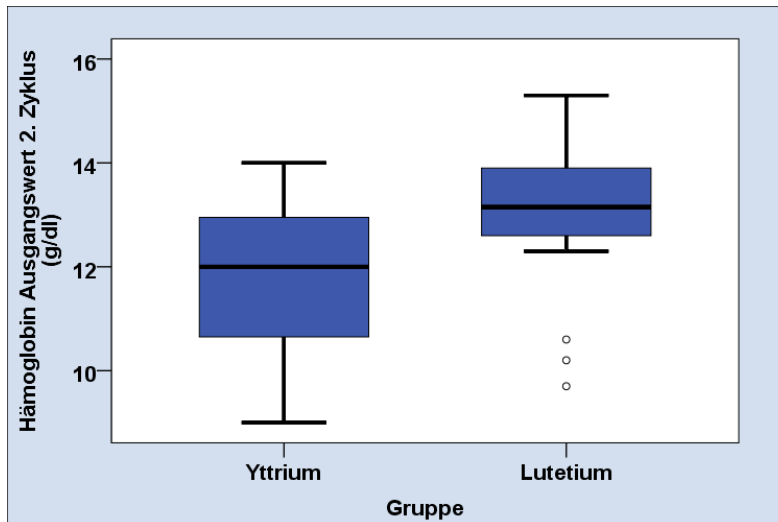


Abbildung 10: Hämoglobin Ausgangswert, 2. Zyklus

Für den Zeitraum von ein bis zwei Wochen nach dem zweiten Therapiezyklus wurde in der Yttrium-90-Gruppe (n = 10) ein Durchschnitts-Hämoglobinwert von 11,6 g/dl (Standardabweichung 1,5, Median 11,9 g/dl) erhoben, wobei 2 Patienten (20%) eine leichtgradige, 1 Patient (10%) eine moderate und 6 Patienten (60%) eine schwere Anämie aufwiesen. In der Lutetium-177-Gruppe (n = 11) ergab sich bei einem durchschnittlichen Hämoglobinwert von 12,9 g/dl (Standardabweichung 1,6, Median 13,2 g/dl) ein Anteil von 4 Patienten (36%) mit schwerer Anämie. Es ergab sich erneut ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,020$).

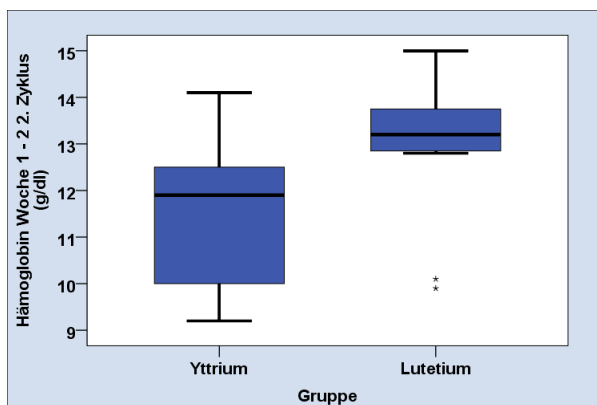


Abbildung 11: Hämoglobin 1.-2. Woche, 2. Zyklus

Drei bis vier Wochen nach dem zweiten Therapiezyklus zeigte sich in der Yttrium-90-Gruppe (n = 10) ein durchschnittlicher Hämoglobinwert von 11,5 g/dl (Standardabweichung 1,8, Median 11,6 g/dl). In der Subklassifizierung ergab sich bei 1 Patient (10%) eine leichtgradige, bei 1 Patient (10%) eine moderate und bei 5 Patienten (50%) eine schwere Anämie. In der Lutetium-177-Gruppe (n = 13) betrug der durchschnittliche Hämoglobinwert 13 g/dl (Standardabweichung 1,5, Median 13,2 g/dl),

wobei 4 Patienten (31%) eine schwere Anämie aufwiesen. Auch nach drei bis vier Wochen blieb ein Unterschied zwischen beiden Gruppen mit einem deutlichen Vorteil der Lutetium-177-Gruppe (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,020$) bestehen.

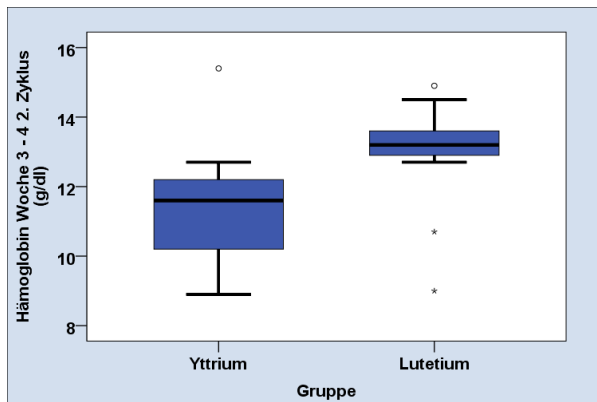


Abbildung 12: Hämoglobin 3.-4. Woche, 2. Zyklus

In der Zeitspanne von sechs bis acht Wochen wurde in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 10$) ein Durchschnitts-Hämoglobin von 11,2 g/dl (Standardabweichung 1,8, Median 11,1 g/dl) gemessen. 2 (20%) der Patienten hatten eine leichtgradige, 1 Patient (10%) eine moderate und 5 Patienten (50%) eine schwere Anämie. Bei den Patienten der Lutetium-177-Gruppe ($n = 13$) lag der durchschnittliche Hämoglobinwert bei 12,4 g/dl (Standardabweichung 1,7, Median 12,9 g/dl) mit einer Anzahl von 6 Patienten (46%) mit schweren Anämien. Die statistische Auswertung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Yttrium-90- und Lutetium-177-Gruppe (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,088$).

Beim Staging nach 3 Monaten war der Mittelwert für Hämoglobin in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 12$) 11,4 g/dl (Standardabweichung 1,7, Median 11,6 g/dl). Bezüglich des Vorliegens einer Anämie ergab sich folgende Verteilung: 1 Patient (8%) mit einer moderaten Anämie und 6 Patienten (50%) mit einer schweren Anämie. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 15$) wiesen bei einem durchschnittlichen Hämoglobinwert von 13,3 g/dl (Standardabweichung 1,3, Median 13,6 g/dl) je 1 Patient (7%) eine leichtgradige und 4 Patienten (27%) eine schwere Anämie auf. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die Hämoglobinkonzentration zwischen beiden Therapiegruppen (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,002$).

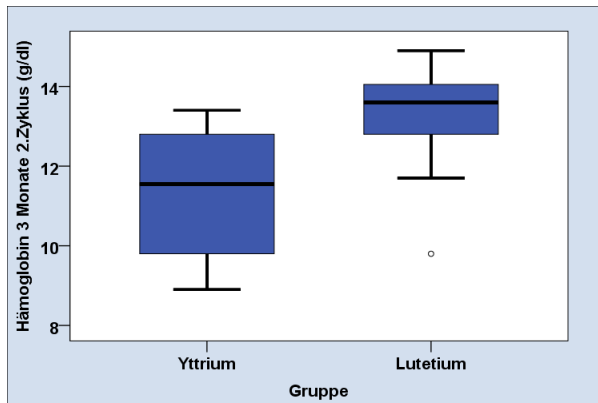


Abbildung 13: Hämoglobin 3 Monate, 2. Zyklus

Nach 6 Monaten lag die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 11$) bei 11,5 g/dl (Standardabweichung 1,3, Median 11,5 g/dl) und es wurden bei 3 Patienten (27%) eine leichtgradige und bei 6 Patienten (55%) eine schwere Anämie ermittelt. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 11$) zeigte sich ein durchschnittlicher Hämoglobinwert von 13 g/dl (Standardabweichung 1,8, Median 13,8 g/dl), wobei 4 Patienten (36%) eine schwere Anämie aufwiesen. Auch nach 6 Monaten setzte sich der signifikante Unterschied der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentrationen zwischen beiden Gruppen fort (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,036$).

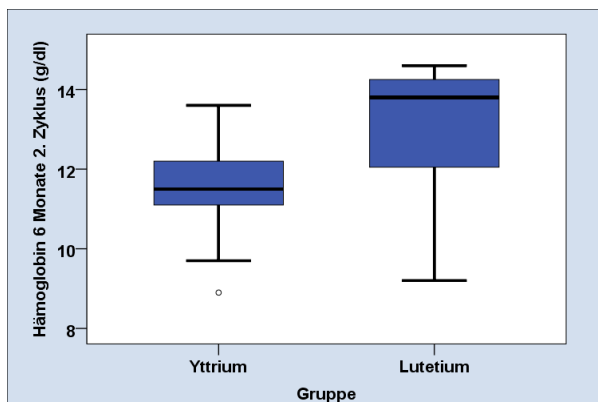


Abbildung 14: Hämoglobin 6 Monate, 2. Zyklus

12 Monate nach dem zweiten Radionuklidzyklus ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 7$) ein durchschnittlicher Hämoglobinwert von 11,4 g/dl (Standardabweichung 1,3, Median 11,5 g/dl) mit einer Anzahl von 1 Patient (14%) mit leichtgradiger, 1 Patient (14%) mit moderater und 4 Patienten (57%) mit schwerer Anämie. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 12$) waren es 3 Patienten (25%) mit schwerer Anämie. Es ließ sich erneut ein signifikanter Unterschied für die Hämoglobinwerte zwischen beiden Gruppen zu Gunsten der Lutetium-177-Gruppe nachweisen (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,014$).

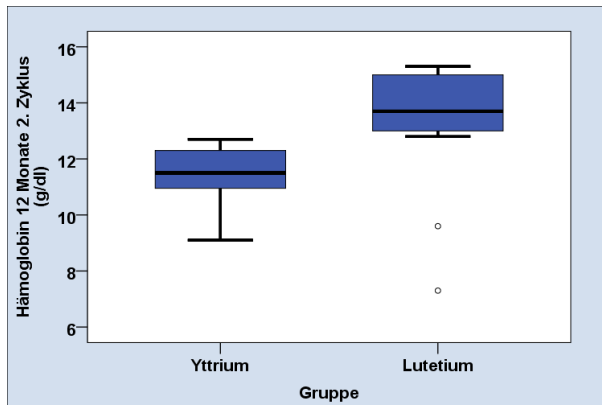


Abbildung 15: Hämoglobin 12 Monate, 2. Zyklus

Beim vorletzten Staging 18 Monate nach der zweiten Radionuklidtherapie lag der Durchschnitts-Hämoglobinwert in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 6$) bei 11,8 g/dl (Standardabweichung 1,42, Median 11,9 g/dl) mit 2 Patienten (33%) mit leichtgradiger, 1 Patient (17%) mit moderater und 2 Patienten (33%) mit schwerer Anämie. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 6$) ließ sich bei einem Durchschnittshämoglobin von 13,9 g/dl (Standardabweichung 2,1, Median 14,4 g/dl) bei einem Patienten (17%) eine schwere Anämie nachweisen. Es zeigte sich bei in beiden Gruppen deutlich reduzierter Patientenzahl wiederum ein signifikanter Unterschied bezüglich der Hämoglobinkonzentrationen (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,037$).

Die Auswertung des letzten Stagings nach 24 Monaten zeigte in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 6$) einen durchschnittlichen Hämoglobinwert von 11,5 g/dl (Standardabweichung 1,5, Median 11,9 g/dl). 2 Patienten (33%) hatten eine leichtgradige, 1 Patient (17%) eine moderate und 2 Patienten (33%) eine schwere Anämie. Der einzige Patient der Lutetium-177-Gruppe hatte einen Hämoglobinwert von 15,1 g/dl. Eine statistische Analyse war aufgrund der minimierten Patientenzahl in der Lutetium-177-Gruppe zu diesem Zeitpunkt nicht zielführend.

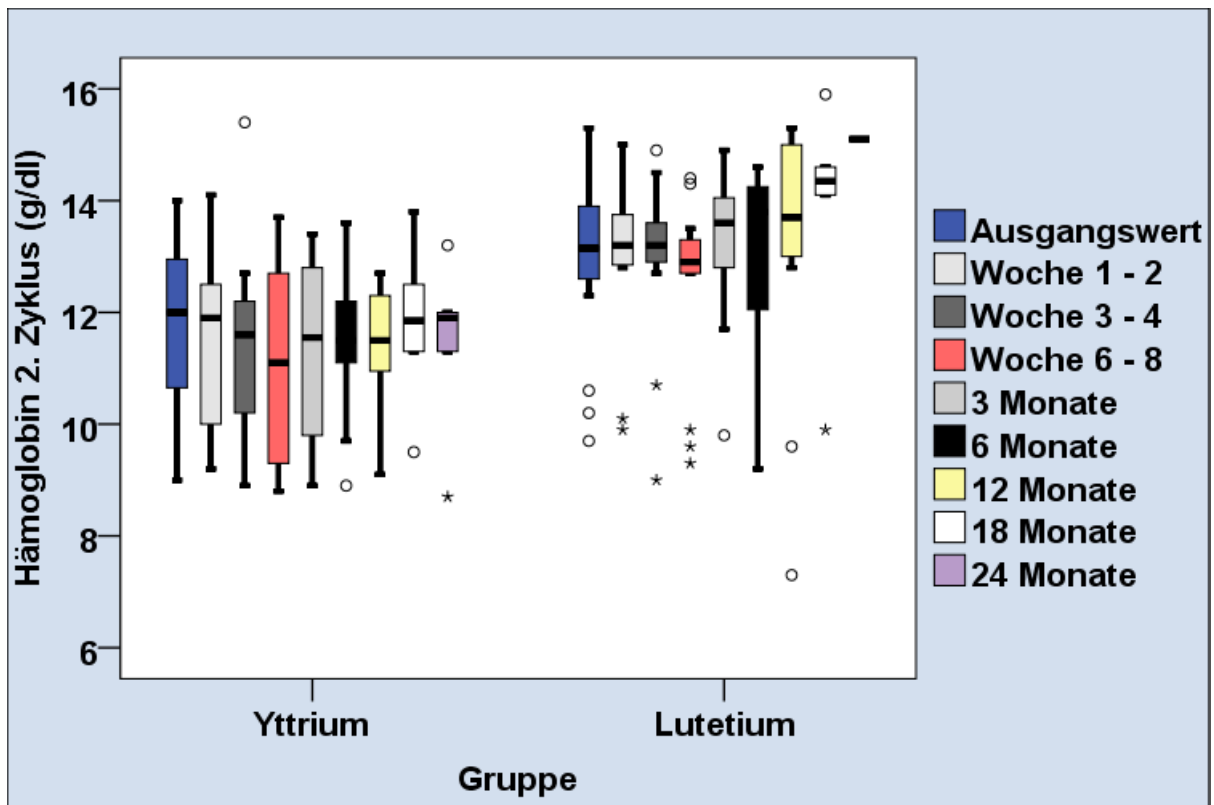


Abbildung 16: Hämoglobin, 2. Zyklus

Leukozyten

1. Zyklus

Vor Beginn der Therapie wurde in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 15$) eine mittlere Leukozytenzahl von $6,8 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 1,6, Median $6,4 \times 10^9/l$) erhoben. Alle Patienten lagen im Normbereich. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 20$) zeigte sich eine durchschnittliche Leukozytenzahl von $7,2 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 2,4, Median $6,8 \times 10^9/l$), 1 Patient (5%) wies eine leichtgradige Leukozytopenie auf. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab sich nicht (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,665$).

Ein bis zwei Wochen nach der ersten Radionuklidtherapie ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 12$) eine mittlere Leukozytenzahl von $5,4 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 2,5, Median $4,8 \times 10^9/l$), wobei 2 Patienten (17%) eine leichte und 1 Patient (8%) eine moderate Leukozytopenie aufwiesen. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 12$) war der Mittelwert der Leukozytenzahl $5,9 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 1,6, Median $5,7 \times 10^9/l$) mit allen Patienten im Normbereich und ohne Nachweis eines relevanten Unterschiedes zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,184$).

Nach drei bis vier Wochen lag die durchschnittliche Leukozytenzahl in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 12$) bei $6,4 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 2,8, Median $5,6 \times 10^9/l$), in der

Lutetium-177-Gruppe waren es $5,1 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 0,9, Median $4,8 \times 10^9/l$). Alle Patienten lagen im Referenzbereich. Ein signifikanter Unterschied konnte erneut nicht erhoben werden (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,236$).

Für den Zeitraum sechs bis acht Wochen nach dem ersten Therapiezyklus wurde in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 8$) eine mittlere Leukozytenzahl von $5,5 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 2,5, Median $4,5 \times 10^9/l$) ermittelt, wobei 3 Patienten (38%) eine leichtgradige Leukozytopenie hatten. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 10$) war es $5,6 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 1,7, Median $5,2 \times 10^9/l$) mit 1 Patient (10 %) mit einer leichtgradigen Leukozytopenie. Es ergab sich erneut kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Leukozytenzahlen (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,624$).

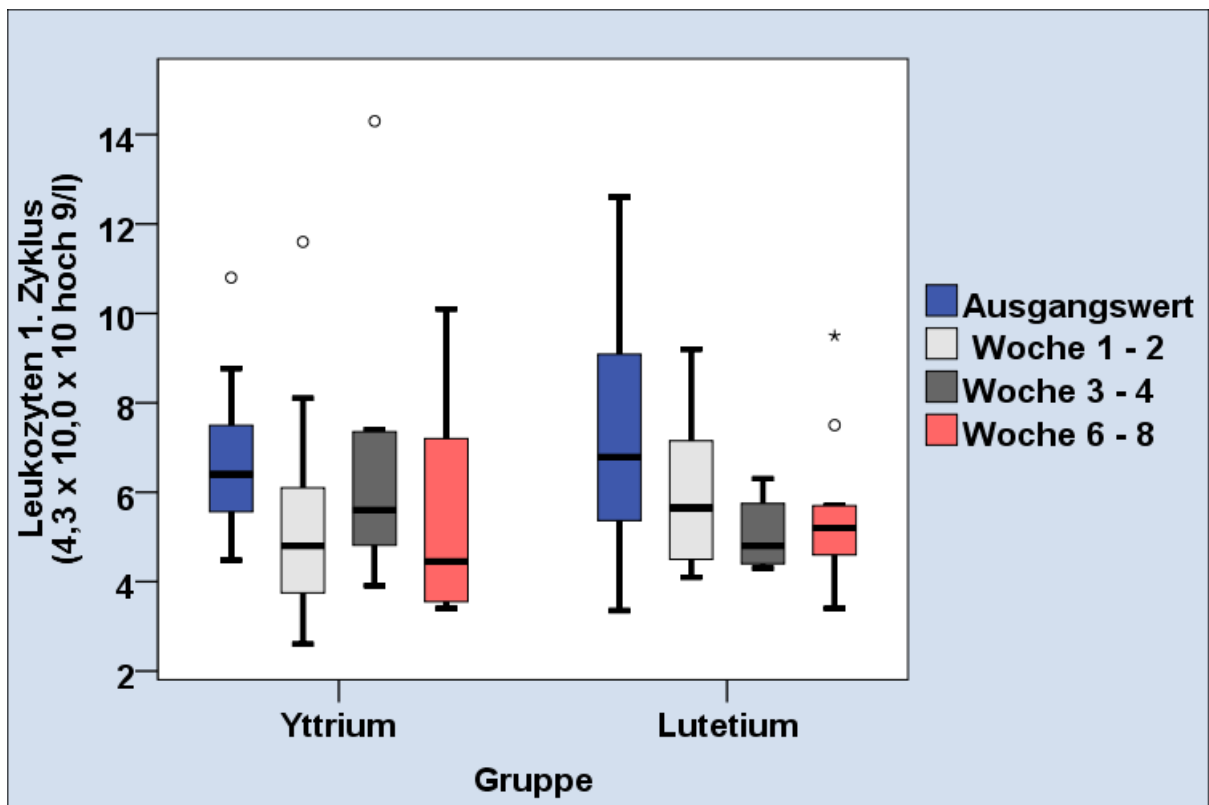


Abbildung 17: Leukozyten, 1. Zyklus

2. Zyklus

Die mittlere Leukozytenzahl vor Beginn der zweiten Radionuklidtherapie lag in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 9$) bei $5,4 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 0,9, Median $5,6 \times 10^9/l$). Alle Patienten lagen im Normbereich. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 18$) dagegen wiesen bei einer mittleren Leukozytenzahl von $5,6 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 1,8, Median $5,2 \times 10^9/l$) 3 Patienten (17%) eine leichtgradige Leukozytopenie auf. Für die durchschnittlichen Leukozytenzahlen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,837$).

Nach ein bis zwei Wochen ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 5$) ein Durchschnittswert von $4,6 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 0,6, Median $4,8 \times 10^9/l$) mit 1 Patient (20%) mit einer leichtgradigen Leukozytopenie. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 11$) wurde bei einer mittleren Leukozytenzahl von $7,9 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 9,4, Median $4,9 \times 10^9/l$) bei ebenfalls 1 Patient (18%) eine leichtgradige Leukozytopenie beobachtet. Es ergab sich kein relevanter Unterschied in Bezug auf die Leukozytenzahlen beider Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,462$).

Drei bis vier Wochen nach der zweiten Therapie lag der durchschnittliche Leukozytenwert in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 4$) bei $4,4 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 0,8, Median $4,6 \times 10^9/l$), wovon 1 Patient (25%) eine leichtgradige Leukozytopenie aufwies. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 12$) war die Durchschnitts-Leukozytenzahl $6,6 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 5,2, Median $5 \times 10^9/l$) mit 1 Patient (17%) mit leichtgradiger Leukozytopenie. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nicht (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,203$).

Sechs bis acht Wochen nach dem zweiten Therapiezyklus war die durchschnittliche Leukozytenzahl der Yttrium-90-Gruppe ($n = 4$) $3,7 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 0,7, Median $3,7 \times 10^9/l$) mit je einem Patienten (25%) mit leichter und moderater Leukozytopenie. Die mittlere Leukozytenzahl in der Lutetium-177-Gruppe ($n = 13$) betrug $4,9 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 1,2, Median $4,5 \times 10^9/l$). Bei 2 Patienten (15%) wurde eine leichtgradige Leukozytopenie beobachtet. Ein relevanter Unterschied der durchschnittlichen Leukozytenzahlen beider Therapiegruppen wurde nicht beobachtet (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,79$).

Beim Screening nach 3 Monaten ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 7$) eine durchschnittliche Leukozytenzahl von $4,8 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 1,1, Median $4,8 \times 10^9/l$), wobei 2 Patienten (29%) eine leichtgradige Leukozytopenie zeigten. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 15$) war es $5,5 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 2,1, Median $5,1 \times 10^9/l$) mit ebenfalls 2 Patienten (13%) mit leichtgradigen Leukozytopenien. Erneut zeigte sich statistisch kein Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,307$).

6 Monate nach dem zweiten Therapiezyklus lag die mittlere Leukozytenzahl in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 7$) bei $4,4 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 1,2, Median $3,9 \times 10^9/l$). 1 Patient (14%) hatte dabei eine moderate Leukozytopenie. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 11$) betrug die durchschnittliche Leukozytenzahl $5,9 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 1,9, Median $5,3 \times 10^9/l$) mit 2 Patienten (18%) mit leichtgradigen Leukozytopenien. Ein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Leukozytenzahlen ließ sich nicht feststellen (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,135$).

12 Monate nach dem zweiten Therapiezyklus wurde in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 6$) eine durchschnittliche Leukozytenzahl von $5,6 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 1,7, Median $5,7 \times 10^9/l$) erhoben. 1 Patient (17%) dieser Gruppe zeigte eine leichtgradige Leukozytopenie. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 12$) lagen bei einer Durchschnittszahl von $6,6 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 2,6, Median $5,9 \times 10^9/l$) alle Patienten im Normbereich, so dass sich auch hier kein Unterschied zwischen den Gruppen ergab (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,640$).

Beim Screening nach 18 Monaten ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 5$) eine mittlere Leukozytenzahl von $5,9 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 1,9, Median $5,2 \times 10^9/l$). In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 6$) war es $5,6 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 1,3, Median $5,9 \times 10^9/l$). Alle Patienten lagen im Normbereich ohne statistischen Unterschied bezüglich der durchschnittlichen Leukozytenzahlen (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,855$).

Zum letzten Erhebungszeitpunkt ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 5$) eine durchschnittliche Leukozytenzahl von $5,8 \times 10^9/l$ (Standardabweichung 1,5, Median $5,3 \times 10^9/l$). In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 1$) war es $8,2 \times 10^9/l$. Erneut lagen alle Patienten im Normalbereich und es zeigte sich kein Unterschied in der statistischen Auswertung (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,143$).

Zusammenfassend zeigte sich eine milde toxische Wirkung beider Radionuklidtherapien auf die Granulozytopoese bei jeweils ein bzw. zwei Patienten pro Gruppe. Diese Wirkung war transient und auf die ersten sechs Monate beschränkt.

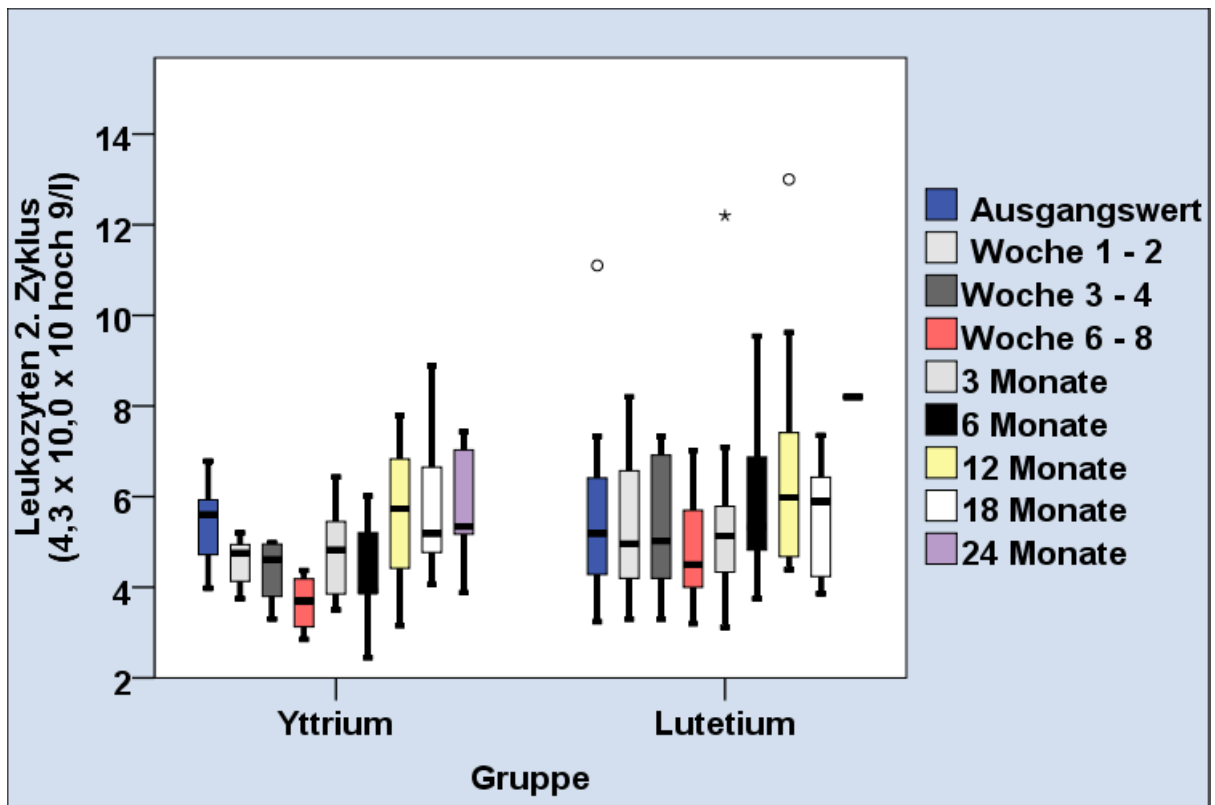


Abbildung 18: Leukozyten, 2. Zyklus

Thrombozyten

1. Zyklus

Vor Therapiebeginn lag die durchschnittliche Thrombozytenzahl in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 15$) bei $229070/\mu l$ (Standardabweichung 75520, Median $208000/\mu l$). 1 Patient (7%) wies eine leichtgradige Thrombozytopenie auf. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 20$) war die durchschnittliche Thrombozytenzahl $281700/\mu l$ (Standardabweichung 120030, Median $253500/\mu l$) wobei 1 Patient (5%) eine leichtgradige Thrombozytopenie hatte. Für die Thrombozytenzahl vor Therapiebeginn zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,188$).

Im Erhebungszeitraum von ein bis zwei Wochen nach dem ersten Therapiezyklus wurde in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 12$) eine mittlere Thrombozytenzahl von $223000/\mu l$ (Standardabweichung 99080, Median $206000/\mu l$) erhoben mit einer Anzahl von 3 Patienten (25%) mit leichtgradiger Thrombozytopenie nach WHO zeigten. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 12$) waren es durchschnittlich $308330/\mu l$ mit allen Patienten im Normbereich. Ein relevanter Unterschied ließ sich zwischen beiden Gruppen nicht erheben (Mann-Whitney-U-Test: $p = 106$).

Drei bis vier Wochen nach Therapie lag der Mittelwert der Thrombozyten in der Yttrium-90-Gruppe (n = 12) bei 150040/ μ l (Standardabweichung 671000, Median 130000/ μ l), wobei 7 Patienten (58%) eine leichtgradige Thrombozytopenie aufwiesen. Die durchschnittliche Thrombozytenzahl in der Lutetium-177-Gruppe (n = 7) betrug 218570/ μ l (Standardabweichung 70040, Median 211000/ μ l). Hier hatte 1 Patient (14%) eine leichtgradige Thrombozytopenie. Die statistische Analyse zeigte einen signifikanten Unterschied zu Gunsten der Lutetium-177-Gruppe (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,047).

Nach sechs bis acht Wochen zeigte sich in der Yttrium-90-Gruppe (n = 8) eine mittlere Thrombozytenzahl von 197251/ μ l (Standardabweichung 59730, Median 176000/ μ l), keiner der Patienten wies eine Thrombozytopenie auf. In der Lutetium-177-Gruppe (n = 10) lag der Mittelwert der Thrombozytenzahl bei 216650/ μ l (Standardabweichung 88700, Median 196750/ μ l), wovon 1 Patient (10%) eine leichte Thrombozytopenie hatten. Es zeigte sich keine signifikante Differenz bezüglich der Thrombozytenzahlen (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,594).

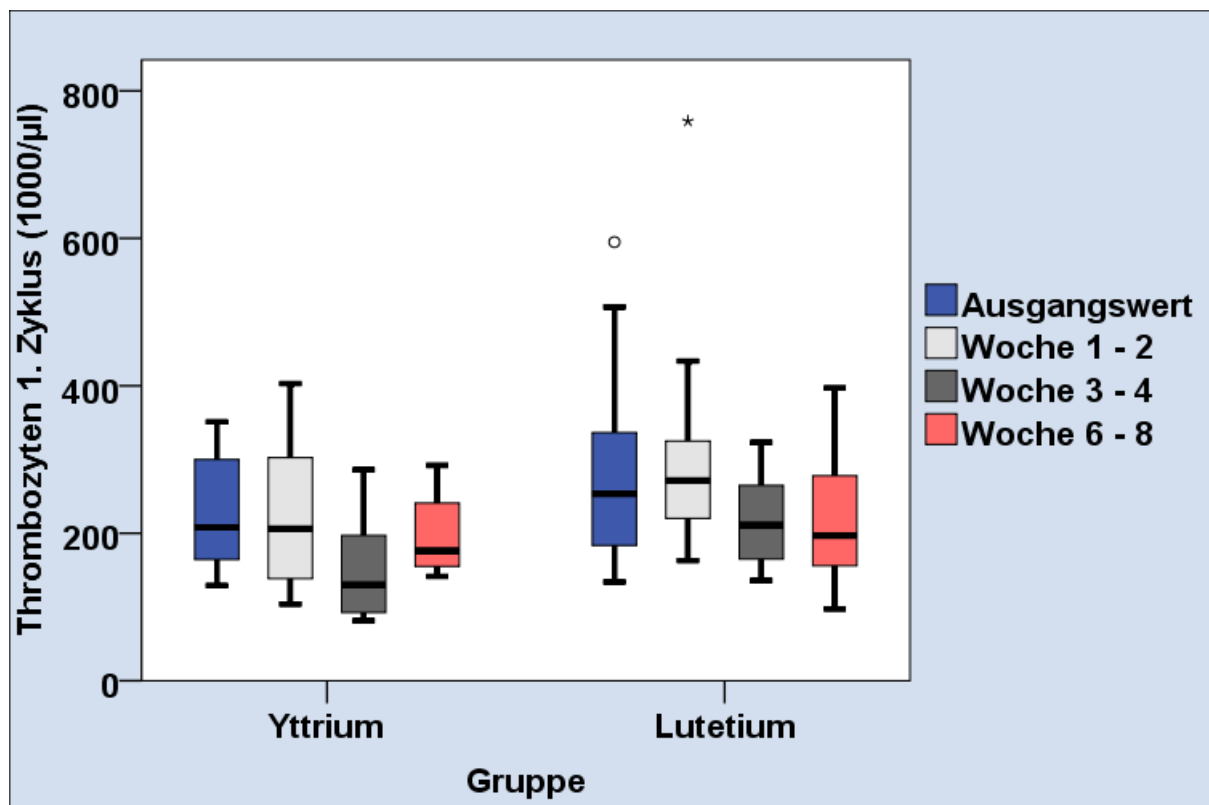


Abbildung 19: Thrombozyten, 1. Zyklus

2. Zyklus

Die durchschnittliche Thrombozytenzahl vor Beginn des zweiten Therapiezyklus lag in der Yttrium-90-Gruppe (n = 9) bei 194560/ μ l (Standardabweichung 65530, Median 176000/ μ l), wobei 2 Patienten (22%) eine leichtgradige Thrombozytopenie aufwiesen. In der Lutetium-177-Gruppe (n = 18) zeigte sich eine mittlere Thrombozytenzahl von

243830/ μ l (Standardabweichung 98000, Median 212000/ μ l) mit allen Patienten innerhalb des Normbereiches. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,136$).

Nach ein bis zwei Wochen ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 5$) ein Mittelwert von 163400/ μ l (Standardabweichung 68200, Median 203820/ μ l). Davon wiesen 2 Patienten (40%) eine leichtgradige Thrombozytopenie auf. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 11$) zeigten bei einer durchschnittlichen Thrombozytenzahl von 203820/ μ l (Standardabweichung 69550, Median 197500/ μ l) 2 Patienten (18%) eine leichtgradige Thrombozytopenie. Die statistische Analyse ergab keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,157$).

Drei bis vier Wochen nach der Therapie lag die durchschnittliche Thrombozytenzahl in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 4$) bei 144380/ μ l (Standardabweichung 82690, Median 119500/ μ l), wobei 2 Patienten (50%) eine leichtgradige und 1 Patient (25%) eine moderate Thrombozytopenie aufwiesen. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 13$) betrug die mittlere Thrombozytenzahl 186540/ μ l (Standardabweichung 72440, Median 179000/ μ l) mit einem Anteil von 4 Patienten (31%) mit leichtgradiger und 1 Patient (8%) mit moderater Thrombozytopenie. Die statistische Analyse konnte keine signifikante Differenz zwischen den durchschnittlichen Thrombozytenzahlen nachweisen (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,212$).

Nach sechs bis acht Wochen war der Mittelwert für die Thrombozytenzahl in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 4$) 145880/ μ l (Standardabweichung 65200, Median 131750/ μ l) mit einem Anteil von 2 Patienten (50%) mit leichtgradiger Thrombozytopenie. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 13$) ergab sich eine mittlere Thrombozytenzahl von 178730/ μ l (Standardabweichung 48120, Median 159500/ μ l) mit 3 Patienten (23%) mit leichtgradiger Thrombozytopenie. Ein signifikanter Unterschied ergab sich nicht (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,258$).

Nach drei Monaten war der Thrombozyten-Mittelwert in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 7$) 177860/ μ l (Standardabweichung 38760, Median 174000/ μ l). 1 Patient (14%) zeigte eine leichte Thrombozytopenie. Die Patienten der Lutetium-177-Gruppe ($n = 15$) hatten durchschnittlich 226070/ μ l mit einem Anteil von 2 Patienten (13%) mit leichtgradigen Thrombozytopenien. Erneut zeigte sich kein relevanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,148$).

6 Monate nach dem zweiten Therapiezyklus lag die mittlere Thrombozytenzahl in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 7$) bei 167860/ μ l (Standardabweichung 62560, Median 154000/ μ l) mit einem Anteil von 3 Patienten (43%) mit leichtgradigen

Thrombozytopenien. In der Lutetium-177-Gruppe (n = 11) lag der Mittelwert bei 243550/ μ l (Standardabweichung 96730, Median 242000/ μ l), wovon 1 Patient (9%) eine schwere Thrombozytopenie aufwies. Ein statistischer Unterschied zwischen den Therapiegruppen ergab sich nicht (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,046).

Nach 12 Monaten wurde in der Yttrium-90-Gruppe (n = 6) eine durchschnittliche Thrombozytenzahl von 210330/ μ l (Standardabweichung 88690, Median 161000/ μ l) erhoben, wobei 1 Patient (17%) eine leichtgradige Thrombozytopenie aufwies. In der Lutetium-177-Gruppe (n = 12) zeigte sich ein Mittelwert von 270750/ μ l (Standardabweichung 126460, Median 257500/ μ l). 1 Patient (8%) hiervon hatte eine leichtgradige Thrombozytopenie. Die statistische Auswertung zeigte keinen Vorteil für eine der Gruppen (Mann-Whitney-U-Test; p = 0,399).

18 Monate nach dem zweiten Therapiezyklus zeigte sich in der Yttrium-90-Gruppe (n = 5) eine durchschnittliche Thrombozytenzahl von 232800/ μ l (Standardabweichung 132180, Median 183000/ μ l), wobei alle Patienten im Normbereich lagen. In der Lutetium-177-Gruppe (n = 6) lag die mittlere Thrombozytenzahl bei 202670/ μ l (Standardabweichung 43730, Median 212500/ μ l). Thrombozytopenien lagen ebenfalls nicht vor, ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,855).

Zum letzten Erhebungszeitpunkt nach 24 Monaten wurde in der Yttrium-90-Gruppe (n = 5) eine durchschnittliche Thrombozytenzahl von 240200/ μ l (Standardabweichung 123570, Median 197000/ μ l) gemessen. In der Lutetium-177-Gruppe (n = 1) waren es 208000/ μ l Standardabweichung -, Median 208000/ μ l). Alle Patienten lagen im Normbereich ohne signifikanten Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,380).

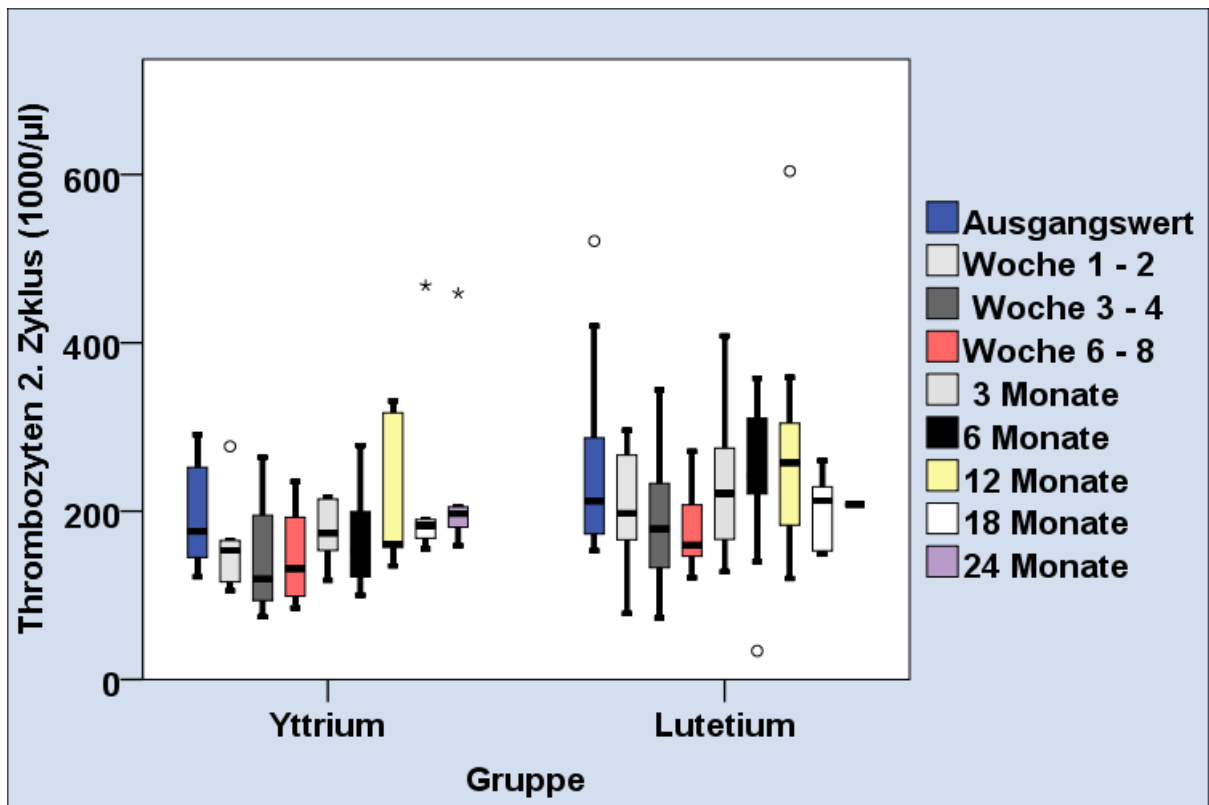


Abbildung 20: Thrombozyten, 2. Zyklus

3.6.2 Nephrotoxizität

1. Zyklus

Vor Beginn der Radionuklidtherapie zeigte sich in der Yttrium-90-Gruppe (GFR: n = 14; Kreatinin: n = 15) eine durchschnittliche GFR von 85 ml/min (Standardabweichung 23, Median 84 ml/min) und ein durchschnittliches Kreatinin von 0,86 mg/dl (Standardabweichung 0,25 mg/dl, Median 0,79 mg/dl). 6 Patienten (43%) hatten eine Niereninsuffizienz Grad 1, 5 Patienten (36%) Grad 2 und 3 Patienten (21%) Grad 3. In der Lutetium-177-Gruppe (GFR: n = 20, Kreatinin: n = 20) wurde für die GFR ein Durchschnittswert von 92 ml/min (Standardabweichung 24, Median 94 ml/min) und für das Kreatinin von 0,87 mg/dl (Standardabweichung 0,22, Median 0,84 mg/dl) erhoben, wobei 11 Patienten (55%) eine Niereninsuffizienz 1. Grades, 7 Patienten (35%) 2. Grades und 2 Patienten (10%) 3. Grades aufwiesen. Bezüglich der GFR- und Kreatininwerte ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (GFR: t-Test: p = 0,408; Kreatinin: Mann-Whitney-U-Test: p = 0,973).

Am ersten Tag nach der Therapie zeigte sich in der Yttrium-90-Gruppe (GFR: n = 3, Kreatinin: n = 3) für die GFR ein mittlerer Wert von 87 ml/min (Standardabweichung 38, Median 105 ml/min) und für das Kreatinin von 0,86 mg/dl (Standardabweichung 0,21, Median 0,77 mg/dl). 2 Patienten (67%) hatten eine Niereninsuffizienz 1. Grades und 2 Patienten (33%) hatte eine Niereninsuffizienz 2. Grades. In der Lutetium-177-Gruppe

(GFR: n = 15; Kreatinin: n = 14) waren es 90 ml/min (Standardabweichung 24,35, Median 84 ml/min) für die GFR und 0,91 mg/dl (Standardabweichung 0,27, Median 0,90 mg/dl) für das mittlere Kreatinin mit einem Anteil von 7 Patienten (47%) mit 1.-, 7 Patienten (47%) mit 2.- und 1 Patient (7%) mit 3.-gradigen Niereninsuffizienzen.

Im Zeitraum von ein bis zwei Wochen nach dem ersten Therapiezyklus ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe (GFR: n = 4; Kreatinin: n = 11) eine durchschnittliche GFR von 81 ml/min (Standardabweichung 47, Median 82 ml/min) und ein durchschnittliches Kreatinin von 1,01 mg/dl (Standardabweichung 0,80, Median 0,75 mg/dl). 2 (50%) der Patienten hatten eine Niereninsuffizienz 1. Grades und je 1 Patient (25%) 2. und 3. Grades. In der Lutetium-177-Gruppe (GFR: n = 7; Kreatinin: n = 10) ergaben sich folgende Durchschnittswerte: GFR = 94 ml/min (Standardabweichung 15, Median 92 ml/min), Kreatinin 0,76 mg/dl (Standardabweichung 0,15, Median 0,79 mg/dl), wobei 5 Patienten (71%) eine Grad 1- und 2 Patienten (29%) eine Grad 2-Niereninsuffizienz zeigten. Ein relevanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab sich nicht (GFR: t-Test: p = 0,512, Kreatinin: Mann-Whitney-U-Test: p = 0,646).

Nach drei bis vier Wochen ergab sich eine Durchschnitts-GFR von 88 ml/min (Standardabweichung 29, Median 91) und ein mittleres Kreatinin von 0,82 mg/dl (Standardabweichung 0,28, Median 0,80 mg/dl) in der Yttrium-90-Gruppe (GFR: n = 6; Kreatinin: n = 10). 3 Patienten (50%) hatten eine Niereninsuffizienz 1. Grades, 2 Patienten (33%) 2. Grades und 1 Patient (17%) 3. Grades. Die Durchschnittswerte der Lutetium-177-Gruppe (GFR: n = 3; Kreatinin: n = 5) waren 92 ml/min (Standardabweichung 16, Median 88 ml/min) für die GFR und 0,91 mg/dl (Standardabweichung 0,13, Median 0,90 mg/dl) für das Kreatinin mit 1 Patient (33%) mit 1.- und 2 Patienten (67%) mit 2.-gradigen Niereninsuffizienzen. Die statistische Analyse der durchschnittlichen GFR- und Kreatininwerte ergab keine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen (GFR: t-Test: p = 0,830; Kreatinin: Mann-Whitney-U-Test: p = 0,462).

Für die Zeitspanne von sechs bis acht Wochen nach der Therapie wurde in der Yttrium-90-Gruppe (GFR: n = 5, Kreatinin: n = 8) eine durchschnittliche GFR von 90 ml/min (Standardabweichung 27, Median 93 ml/min) und ein durchschnittliches Kreatinin von 0,89 mg/dl (Standardabweichung 0,31, Median 0,82 mg/dl) mit einem Anteil von 3 Patienten (60%) mit Niereninsuffizienzen Grad 1 und je 1 Patient (20%) mit Grad 2 und Grad 3 erhoben. Die Lutetium-177-Gruppe (GFR: n = 8; Kreatinin: n = 11) hatte eine mittlere GFR von 100 ml/min (Standardabweichung 26, Median 91 ml/min) und ein mittleres Kreatinin von 0,89 mg/dl (Standardabweichung 0,28 mg/dl, Median 0,96 mg/dl) mit je 4 Patienten (50%) mit 1.-gradigen und 2.-gradigen Niereninsuffizienzen. Ein

signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen ergab sich nicht (GFR: t-Test: $p = 0,519$, Kreatinin: Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,869$).

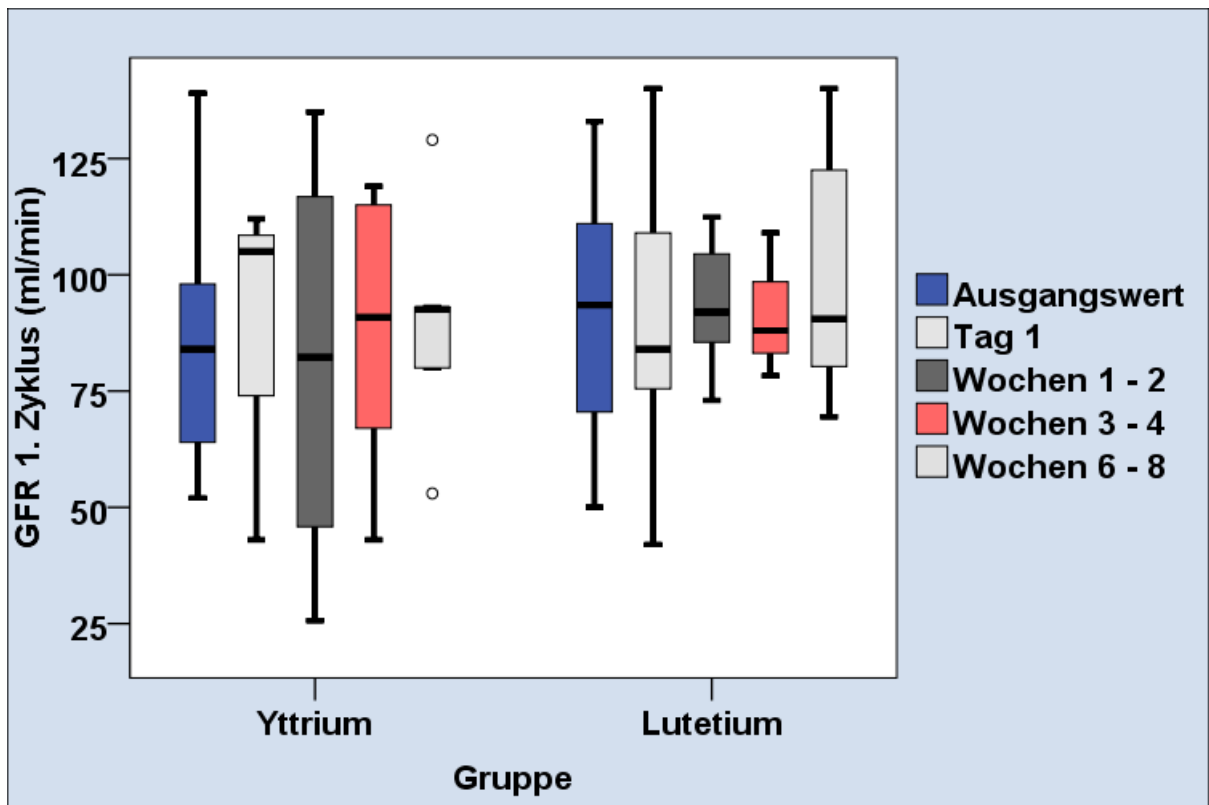


Abbildung 21: GFR, 1. Zyklus

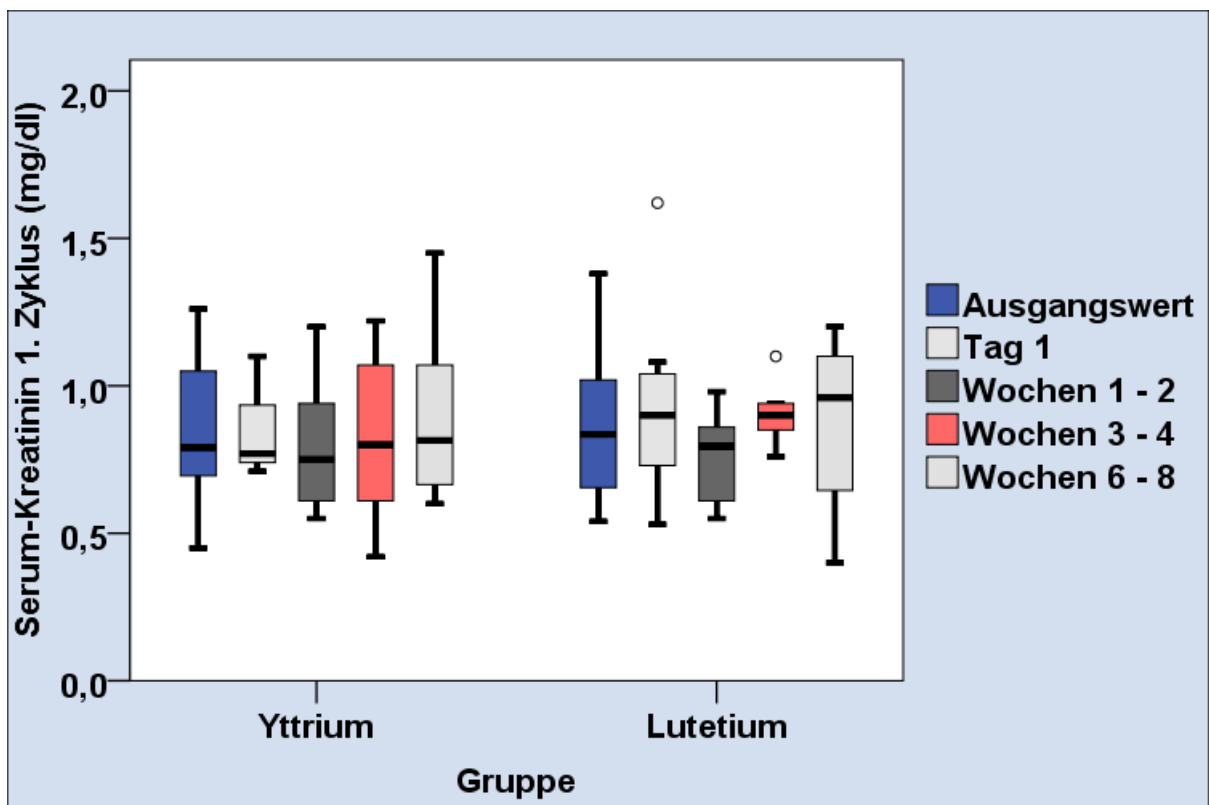


Abbildung 22: Kreatinin, 1. Zyklus

2. Zyklus

Vor Beginn des zweiten Therapiezyklus wurde in der Yttrium-90-Gruppe (GFR/Kreatinin: n = 12) ein durchschnittlicher GFR-Wert von 86 ml/min (Standardabweichung 27, Median 82 ml/min) und ein durchschnittlicher Kreatinin-Wert von 0,86 mg/dl (Standardabweichung 0,31, Median 0,82 mg/dl) erhoben. 2 Patienten (17%) hatten eine Niereninsuffizienz 1. Grades, 8 Patienten (67%) 2. Grades und 2 Patienten (17%) 3. Grades. In der Lutetium-177-Gruppe (GFR/Kreatinin: n = 18) war die Durchschnitts-GFR 93 ml/min (Standardabweichung 26, Median 88 ml/min) und das Durchschnitts-Kreatinin 0,87 mg/dl (Standardabweichung 0,23, Median 0,89 mg/dl) mit 8 Patienten (44%) mit 1.-gradigen, 8 Patienten (44%) mit 2.-gradigen und 2 Patienten (11%) mit 3.-gradigen Niereninsuffizienzen. Vor der zweiten Radionuklidtherapie ergab sich zwischen beiden Therapiegruppen kein Unterschied bezüglich der durchschnittlichen GFR- und Kreatininwerte (GFR: t-Test: p = 0,528, Kreatinin: Mann-Whitney-U-Test: p = 0,767).

Beim Screening nach 3 Monaten ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe (GFR: n = 9; Kreatinin: n = 12) eine mittlere GFR von 78 ml/min (Standardabweichung 27, Median 67 ml/min) und ein mittleres Kreatinin von 0,89 mg/dl (Standardabweichung 0,35, Median 0,85 mg/dl) mit einer Anzahl von 2 Patienten (22%) mit einer Niereninsuffizienz 1. Grades, 4 Patienten (44%) 2. Grades und 3 Patienten (33%) 3. Grades. In der Lutetium-177-Gruppe (GFR/Kreatinin: n = 15) zeigte sich eine Durchschnitts-GFR 88 ml/min (Standardabweichung 26, Median 88 ml/min) und ein Durchschnitts-Kreatinin von 0,92 mg/dl (Standardabweichung 0,25, Median 0,90 mg/dl), wobei 7 Patienten (47%) eine Niereninsuffizienz Grad 1, 6 Patienten (40%) Grad 2 und 2 Patienten (13%) Grad 3 aufwiesen. Zu diesem Zeitpunkt ergab sich statistisch erneut kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (GFR: t-Test: p = 0,370; Kreatinin: Mann-Whitney-U-Test: p = 0,626).

Nach 6 Monaten wurde in der Yttrium-90-Gruppe (GFR/Kreatinin: n = 11) für die GFR ein Durchschnittswert von 75 ml/min (Standardabweichung 26, Median 70 ml/min) erhoben, für das Kreatinin war es 1,03 mg/dl (Standardabweichung 0,45, Median 1,05 mg/dl), wobei 3 Patienten (27%) eine Niereninsuffizienz 1. Grades, 4 Patienten (36%) 2. Grades und 4 Patienten (36%) 3. Grades hatten. In der Lutetium-177-Gruppe (GFR/Kreatinin: n = 11) wiesen bei einer durchschnittlichen GFR von 86 ml/min (Standardabweichung 20, Median 82 ml/min) und einem durchschnittlichen Kreatinin von 0,89 mg/dl (Standardabweichung 0,18, Median 0,92 mg/dl) 3 Patienten (27%) eine Niereninsuffizienz 1. Grades und 8 Patienten (73%) 2. Grades auf. Es zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (GFR: t-Test: p = 0,267; Kreatinin: Mann-Whitney-U-Test: p = 0,511).

12 Monate nach dem zweiten Therapiezyklus ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe (GFR/Kreatinin: n = 8) eine Durchschnitts-GFR von 69 ml/min (Standardabweichung 26, Median 68 ml/min) und ein Durchschnitts-Kreatinin von 1,18 mg/dl (Standardabweichung 0,69, Median 0,96 mg/dl). 2 Patienten (25%) hatten eine Niereninsuffizienz Grad 1, 3 Patienten (38%) Grad 2, 2 Patienten (25%) Grad 3 und 1 Patient (13%) Grad 4. In der Lutetium-177-Gruppe (GFR/Kreatinin: n = 11) zeigte sich für die GFR ein Mittelwert von 94 ml/min (Standardabweichung 20, Median 96 ml/min) und für das Kreatinin von 0,85 mg/dl (Standardabweichung 0,18, Median 0,83 mg/dl), wobei 7 Patienten (64%) eine 1.-gradige und 4 Patienten (36%) eine 2.-gradige Niereninsuffizienz aufwiesen. Bezüglich der durchschnittlichen GFR-Werte zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Lutetium-177-Gruppe (t-Test: $p = 0,029$). Im statistischen Vergleich der Kreatininwerte ergab sich kein Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,247$).

Beim Staging nach 18 Monaten wurde für die Patienten der Yttrium-90-Gruppe (GFR/Kreatinin: n = 7) ein mittlerer GFR-Wert von 71 ml/min (Standardabweichung 24, Median 64 ml/min) und ein mittlerer Kreatinin-Wert von 0,98 mg/dl (Standardabweichung 0,26, Median 0,95 mg/dl) erhoben. 1 Patient (14%) hatte zu diesem Zeitpunkt eine Niereninsuffizienz 1. Grades und je 2 Patienten (57%) 2. und 3. Grades. In der Lutetium-177-Gruppe (GFR/Kreatinin: n = 6) war es 92 ml/min (Standardabweichung 19, Median 91 ml/min) für die mittlere GFR und 0,85 mg/dl (Standardabweichung 0,18, Median 0,88 mg/dl) für das Kreatinin, wobei je 3 Patienten (50%) eine 1.- und 2.-gradige Niereninsuffizienz hatten. Es ergab sich statistisch kein signifikanter Unterschied für die durchschnittlichen GFR- und Kreatininwerte (GFR: t-Test: $p = 0,125$; Kreatinin: Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,390$).

Zum letzten Erhebungszeitpunkt nach 24 Monaten ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe (GFR/Kreatinin: n = 6) eine durchschnittliche GFR von 75 ml/min (Standardabweichung 19, Median 73 ml/min) und ein durchschnittliches Kreatinin von 0,93 mg/dl (Standardabweichung 0,25, Median 88 mg/dl) mit einem Anteil von je 2 Patienten (33%) an 1.-, 2.- und 3.-gradigen Niereninsuffizienzen. Bei dem letzten verbleibenden Patienten der Lutetium-177-Gruppe zeigte sich eine GFR von 85 ml/min und ein Kreatininwert von 0,93 mg/dl, womit dieser eine Niereninsuffizienz Grad 2 aufwies. Eine statistische Auswertung zwischen beiden Therapiegruppen war beim letzten Erhebungszeitpunkt nicht sinnvoll durchführbar, da sich in der Lutetium-177-Gruppe nur 1 Patient befand.

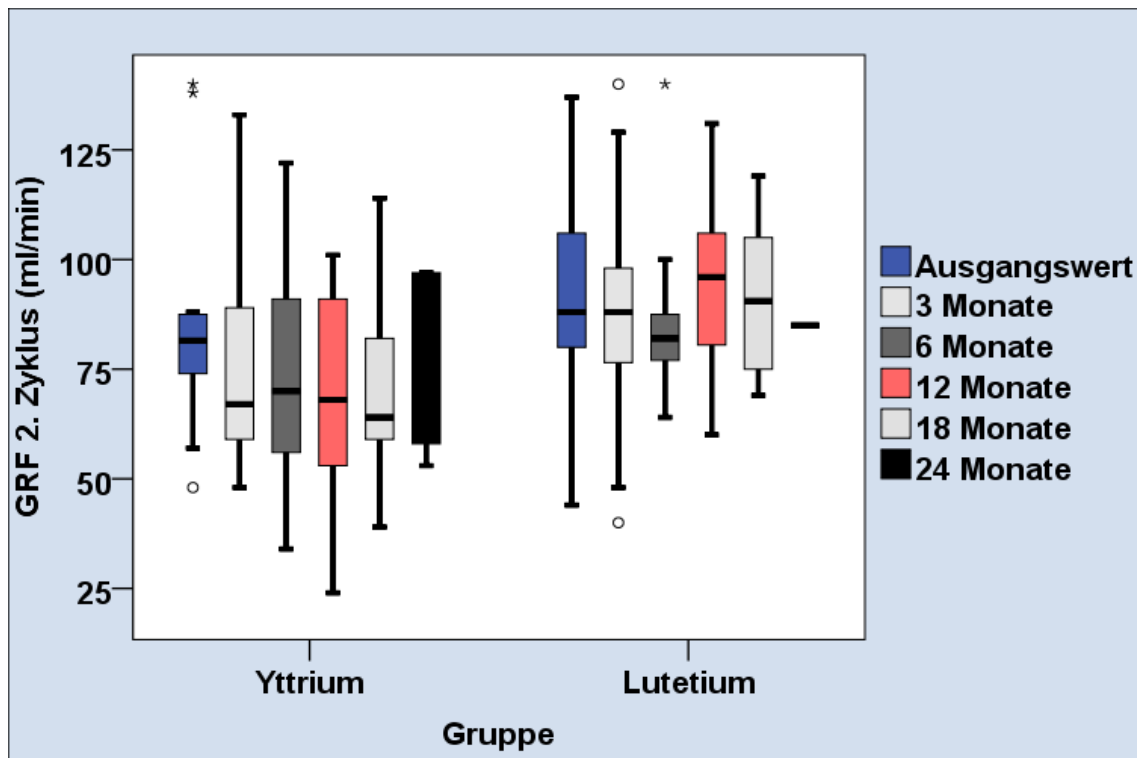


Abbildung 23: GFR, 2. Zyklus

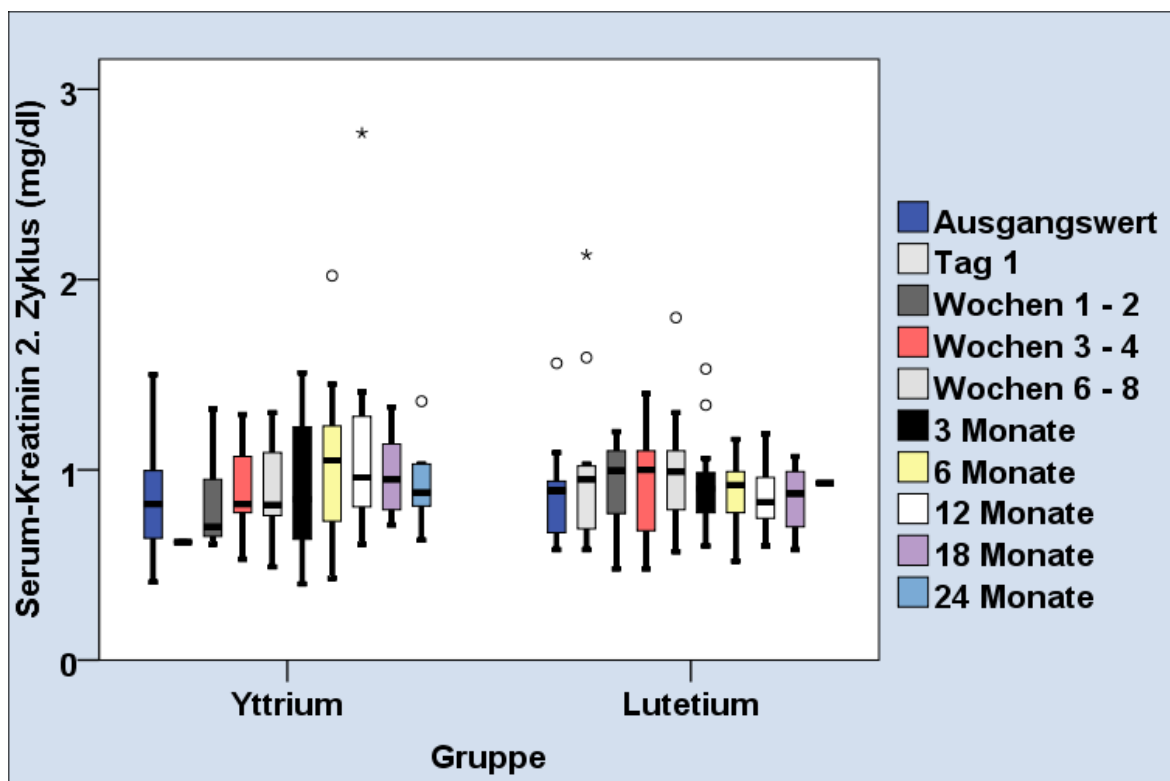


Abbildung 24: Kreatinin, 2. Zyklus

3.6.3 Hepatotoxizität

1. Zyklus

Vor Therapiebeginn ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe (n = 15) ein durchschnittlicher Gamma-Glutamyl-Transferase- (γ-GT)-Wert von 120 U/l (Standardabweichung 101,

Median 122 U/l), in der Lutetium-177-Gruppe (n = 19) war es 203 U/l (Standardabweichung 248, Median 93 U/l). Statistisch ergab sich kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,808). Nach 1-2 Wochen wurde in der Yttrium-90-Gruppe (n = 10) ein Durchschnittswert von 145 U/l (Standardabweichung 127, Median 99 U/l) erhoben, in der Lutetium-177-Gruppe (n = 10) war es 240 U/l (Standardabweichung 207, Median 187 U/l) ohne Nachweis eines Unterschiedes zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,307). Drei bis vier Wochen nach dem ersten Therapiezyklus zeigten sich folgende Durchschnittswerte für die γ -GT: 177 U/l (Standardabweichung 156, Median 148 U/l) in der Yttrium-90-Gruppe (n = 9), 95 U/l (Standardabweichung 85, Median 71 U/l) in der Lutetium-177-Gruppe (n = 6). Eine signifikante Differenz ergab sich nicht (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,316). Nach sechs bis acht Wochen lag die durchschnittliche γ -GT in der Yttrium-90-Gruppe (n = 7) bei 169 U/l (Standardabweichung 187, Median 147 U/l), während es in der Lutetium-177-Gruppe (n = 10) 125 U/l (Standardabweichung 119, Median 85 U/l) waren. Auch hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,696).

2.Zyklus

Vor Beginn des zweiten Therapiezyklus wurde in der Yttrium-90-Gruppe (n = 12) ein Mittelwert für die γ -GT von 138 U/l (Standardabweichung 156, Median 71 U/l), für das Bilirubin von 0,81 mg/dl (Standardabweichung 0,44, Median 0,70 mg/dl) und für die Alkalische Phosphatase (AP) von 123 U/l (Standardabweichung 63, Median 115 U/l) erhoben. In der Lutetium-177-Gruppe (n = 18) waren es für die γ -GT 185 U/l (Standardabweichung 255, Median 77 U/l), für das Bilirubin 0,77 mg/dl (Standardabweichung 0,39, Median 0,70 mg/dl) und für die AP 161 U/l (Standardabweichung 131, Median 100 U/l). Ein signifikanter Unterschied bezüglich der verschiedenen Leberparameter ließ sich nicht nachweisen (Mann-Whitney-U-Test: γ -GT: p = 0,781; Bilirubin: p = 1,00; AP: p = 0,799).

Beim Staging drei Monate nach dem zweiten Therapiezyklus zeigte sich in der Yttrium-90-Gruppe (n = 12) eine durchschnittliche γ -GT von 141 U/l (Standardabweichung 161, Median 104 U/l), ein durchschnittliches Bilirubin von 0,73 mg/dl (Standardabweichung 0,30, Median 0,60 mg/dl) und eine durchschnittliche AP von 153 U/l (Standardabweichung 80, Median 152 U/l). In der Lutetium-177-Gruppe (n = 15) waren es 101 U/l (Standardabweichung 107, Median 60 U/l) für die γ -GT, 0,81 mg/dl (Standardabweichung 0,31, Median 0,7 mg/dl) für das Bilirubin und 111 U/l (Standardabweichung 67, Median 80 U/l) für die AP. In der statistischen Analyse ließ

sich erneut kein Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen (Mann-Whitney-U-Test: γ -GT: $p = 0,495$; Bilirubin: $p = 0,344$, AP: $p = 0,102$).

Sechs Monate nach dem zweiten Therapiezyklus ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 11$) eine durchschnittliche γ -GT von 129 U/l (Standardabweichung 138, Median 76 U/l), sowie ein durchschnittliches Bilirubin von 0,85 mg/dl (Standardabweichung 0,45, Median 0,8 mg/dl) und eine durchschnittliche AP von 135 U/l (Standardabweichung 59, Median 163 U/l). In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 11$) wurden folgende Durchschnittswerte erhoben: γ -GT: 189 U/l (Standardabweichung 210, Median 112 U/l), Bilirubin: 0,82 mg/dl (Standardabweichung 0,39, Median 0,7 mg/dl) und AP 167 U/l (Standardabweichung 114, Median 136 mg/dl). Auch nach sechs Monaten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: γ -GT: $p = 0,490$, Bilirubin: $p = 0,947$, AP: $p = 0,870$).

Nach 12 Monaten wurde in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 8$) eine mittlere γ -GT von 113 U/l (Standardabweichung 93, Median 94 U/l), ein mittleres Bilirubin von 0,78 mg/dl (Standardabweichung 0,4, Median 0,75 mg/dl) und eine mittlere AP von 159 U/l (Standardabweichung 84, Median 135 U/l) verzeichnet. In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 11$) war der Mittelwert für die γ -GT 129 U/l (Standardabweichung 93, Median 97 U/l), für das Bilirubin 0,8 mg/dl (Standardabweichung 0,33, Median 0,7 mg/dl) und für die AP 219 U/l (Standardabweichung 329, Median 111 U/l). Es zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: γ -GT: $p = 0,534$, Bilirubin: $p = 0,802$, AP: $p = 0,563$).

Beim Staging nach 18 Monaten ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 7$) ein γ -GT-Mittelwert von 96 U/l (Standardabweichung 105, Median 41 U/l), ein Bilirubin-Mittelwert von 0,8 mg/dl (Standardabweichung 0,37, Median 0,7 mg/dl) und ein AP-Mittelwert von 121 U/l (Standardabweichung 67, Median 91 U/l). In der Lutetium-177-Gruppe ($n = 5$ bzw. 6) war es für die γ -GT 200 U/l (Standardabweichung 203, Median 188 U/l), für das Bilirubin 0,66 mg/dl (Standardabweichung 0,19, Median 0,6 U/l) und für die AP 154 U/l (Standardabweichung 65, Median 176 U/l). Ein statistischer Unterschied war auch nach 18 Monaten zwischen beiden Gruppen nicht zu verzeichnen (Mann-Whitney-U-Test: γ -GT: $p = 0,668$, Bilirubin: $p = 0,567$, AP: $p = 0,617$).

Zum letzten Erhebungszeitpunkt 24 Monate nach dem zweiten Therapiezyklus zeigte sich in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 6$) ein γ -GT-Mittelwert von 163 U/l (Standardabweichung 238, Median 30 U/l), ein Bilirubin-Mittelwert von 0,82 mg/dl (Standardabweichung 0,36, Median 0,8 mg/dl) und ein AP-Mittelwert von 210 U/l (Standardabweichung 176, Median 123 U/l). Der einzige Patient in der Lutetium-177-

Gruppe hatte einen γ -GT-Wert von 364 U/l, einen Bilirubin-Wert von 1,5 mg/dl und einen AP-Wert von 181 U/l. Eine sinnvolle statistische Auswertung war zum letzten Erhebungszeitpunkt nach 24 Monaten aufgrund der Zahl von nur 1 Patienten in der Lutetium-177-Gruppe nicht zielführend.

3.7 Biochemisches Ansprechen

3.7.1 Chromogranin A

Der durchschnittliche Ausgangswert für Chromogranin A war in der Yttrium-90-Gruppe (n = 14) 2451 U/l (Standardabweichung 5097; Median 823 U/l) und in der Lutetium-177-Gruppe (n = 20) 1864 U/l (Standardabweichung 3173; Median 432 U/l).

Nach 3 Monaten lag der Mittelwert in der Yttrium-90-Gruppe (n = 11) bei 9536 U/l (Standardabweichung 27086; Median 716 U/l), bei der Lutetium-177-Gruppe (n = 15) war es 1431 U/l (Standardabweichung 3307; Median 242 U/l).

Beim Screening nach 6 Monaten ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe (n = 11) ein durchschnittlicher Chromogranin A-Wert von 6658 U/l (Standardabweichung 13550; Median 553 U/l), in der Lutetium-177-Gruppe (n = 9) war es 5935 U/l (Standardabweichung 15847; Median 150 U/l).

Nach 12 Monaten lag der mittlere Chromogranin-A-Serumspiegel in der Yttrium-90-Gruppe (n = 8) bei 21519 U/l (Standardabweichung 56425; Median 506 U/l), in der Lutetium-177-Gruppe (n = 11) bei 883 U/l (Standardabweichung 1648; Median 140 U/l).

In der Yttrium-90-Gruppe (n = 8) ergab sich nach 18 Monaten ein Mittelwert für Chromogranin A von 16882 U/l (Standardabweichung 46954; Median 283 U/l), in der Lutetium-177-Gruppe (n = 6) 350 U/l (Standardabweichung 572; Median 95 U/l).

Beim letzten Screening nach 24 Monaten war der durchschnittliche Chromogranin-A-Serumspiegel in der Yttrium-90-Gruppe (n = 6) 33148 U/l (Standardabweichung 80044; Median 123 U/l). In der Lutetium-177-Gruppe konnte kein Wert erhoben werden.

Für den Serummarker Chromogranin A ließ sich zu keinem der Erhebungszeitpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen erheben (Mann-Whitney-U-Test: Ausgangswert: p = 0,806, 3 Monate: p = 0,622, 6 Monate 0,939, 12 Monate 0,409, 18 Monate 0,519).

In der Yttrium-90-Gruppe waren vor Therapiebeginn bei 9 Patienten die Chromogranin-Serumspiegel erhöht. Nach der Therapie ergab sich bei 4 Patienten (31%) ein Regress, welcher bei 3 Patienten 6 Monate und bei 1 Patient 18 Monate anhielt. 7 Patienten (54%)

hatten als bestes Ergebnis einen stabilen Krankheitsverlauf, welcher bei 2 Patienten 3 Monate, bei 2 Patienten 6 Monate, bei einem Patient 18 Monate und einem Patient 24 Monate anhielt. 2 Patienten (15%) hatten einen reinen Progress und bei 2 Patienten konnte kein Verlauf erhoben werden. Somit ergibt sich ein biochemisches Ansprechen für Chromogranin von von 80%.

Für die Lutetium-177-Gruppe ergaben sich initial bei 18 Patienten erhöhte Chromogranin-Serumspiegel. Als bestes Ergebnis hatten 4 Patienten (27%) einen Regress, welcher bei einem Patient 3 Monate, bei 2 Patienten 12 Monate und bei einem Patient 18 Monate anhielt. 6 Patienten (40%) hatten einen stabilen Krankheitsverlauf in Bezug auf das biochemische Ansprechen, welcher bei einem Patient 3 Monate, bei 4 Patienten 12 Monate und bei einem Patient 24 Monate bestehend blieb. Einen durchgehenden Progress hatten 5 der Patienten (33%)

dieser Gruppe. Bei 5 Patienten konnte kein Verlauf erhoben werden. Es ergab sich ein biochemisches Ansprechen von 67 %.

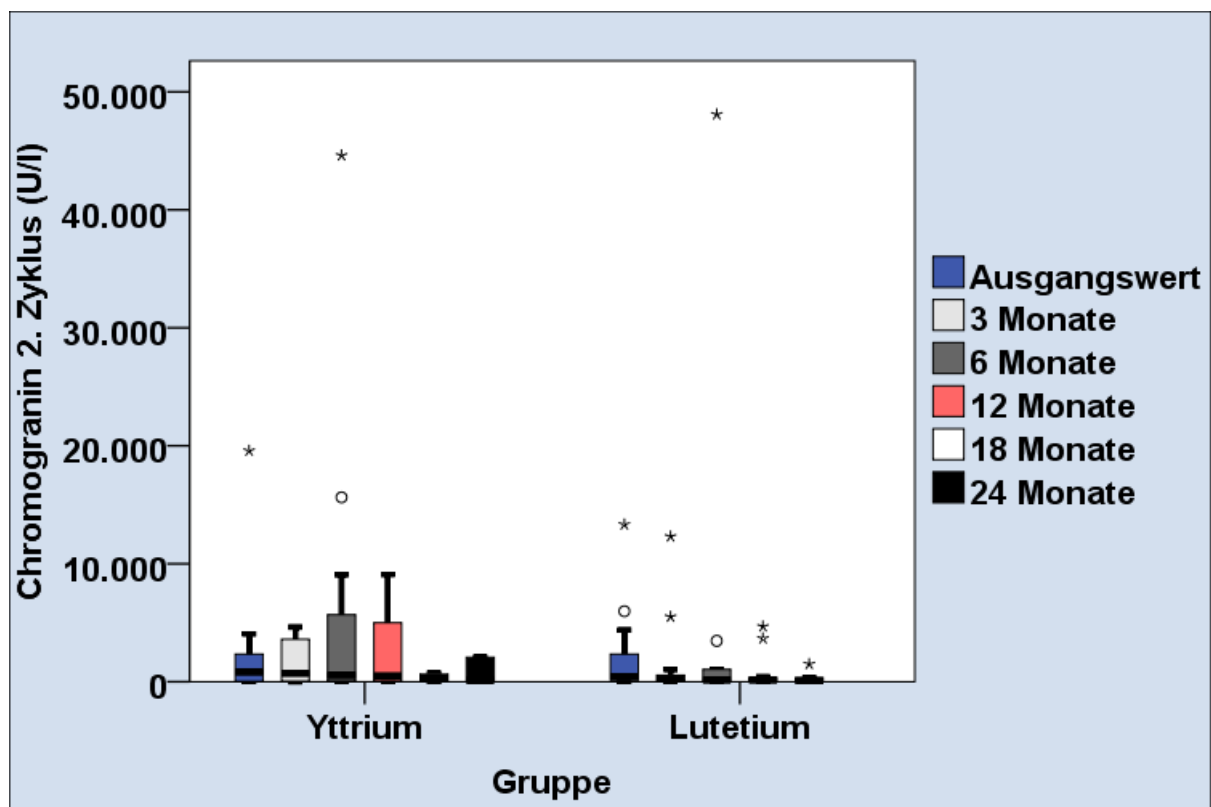


Abbildung 25: Chromogranin

3.7.2 Serotonin

Der durchschnittliche Serotonin-Serumspiegel vor Therapie lag in der Yttrium-90-Gruppe (n = 13) bei 1042 ng/ml (Standardabweichung 929, Median 942 ng/ml), in der Lutetium-177-Gruppe (n = 19) bei 1189 ng/ml (Standardabweichung 921, Median 1240 ng/ml).

3 Monate nach Therapie war der mittlere Serotonin-Wert in der Yttrium-90-Gruppe (n = 7) 1147 ng/ml (Standardabweichung 710, Median 952 ng/ml), in der Lutetium-177-Gruppe (n = 12) 1089 ng/ml (Standardabweichung 646, Median 1096 ng/ml).

Nach 6 Monaten zeigte sich in der Yttrium-90-Gruppe (n = 9) ein durchschnittlicher Serotonin-Serumspiegel von 847 ng/ml (Standardabweichung 516, Median 840 ng/ml), in der Lutetium-177-Gruppe (n = 5) dagegen von 1039 ng/ml (Standardabweichung 867, Median 1005 ng/ml).

In der Yttrium-90-Gruppe (n = 6) war der Mittelwert für Serotonin nach 12 Monaten 885 ng/ml (Standardabweichung 529, Median 845 ng/ml), für die Lutetium-177-Gruppe (n = 8) 1088 ng/ml (Standardabweichung 881, Median 1002 ng/ml).

Der Durchschnittswert für Serotonin betrug nach 18 Monaten in der Yttrium-90-Gruppe (n = 6) 699 ng/ml (Standardabweichung 479, Median 667 ng/ml), in der Lutetium-177-Gruppe (n = 2) 1250 ng/ml (Standardabweichung 1320, Median 1250).

Auch für Serotonin ließ sich nach 24 Monaten nur noch in der Yttrium-90-Gruppe (n = 5) ein Mittelwert erheben, welcher 1011 ng/ml betrug (Standardabweichung 664, Median 1369), da in der Lutetium-177-Gruppe kein Wert zu erheben war.

Für die durchschnittlichen Serotonin-Serumspiegel zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: Ausgangswert: $p = 0,618$, 3 Monate: $p = 0,899$, 6 Monate $p = 0,739$, 12 Monate: $p = 0,796$, 18 Monate: $p = 0,739$).

In der Yttrium-90-Gruppe wurden vor Therapie bei 8 Patienten erhöhte Serotonin-Serumspiegel festgestellt. Nach der Therapie kam es bei 4 Patienten (40%) zum Regress, welcher bei einem Patient 3 Monate, bei 2 Patienten 6 Monate und bei einem Patienten 18 Monate andauerte. Einen stabilen Verlauf hatten 5 der Patienten (50%) mit einer Dauer von 12 Monaten bei einem Patienten, 18 Monaten bei 2 Patienten und 24 Monaten bei 2 Patienten. 1 Patient (10%) hatte einen rein progressiven Verlauf. Bei 6 Patienten konnte kein Verlauf erhoben werden. Für die Yttrium-Gruppe ergab sich demnach für Serotonin ein biochemisches Ansprechen von 90 %.

Für die Lutetium-177-Gruppe ergab sich ein Anteil von 13 Patienten mit prätherapeutisch erhöhten Serotoninwerten. Nach der Radionuklidtherapie ergab bei 3 Patienten (23%) ein Regress mit einer Dauer von 3, 6 und 12 Monaten. Einen stabilen Verlauf hatten 9 der Patienten (69%), welcher bei 2 Patienten maximal 3 Monate, bei einem Patient 6 Monate, bei 4 Patienten 12 Monate und bei 2 Patienten 18 Monate andauerte. Bei einem

Patienten (8%) wurde ein reiner Progress verzeichnet. Bei 7 Patienten fehlten die Daten zur Verlaufskontrolle. Es ergab sich ein biochemisches Ansprechen von 92% für die Lutetium-Gruppe.

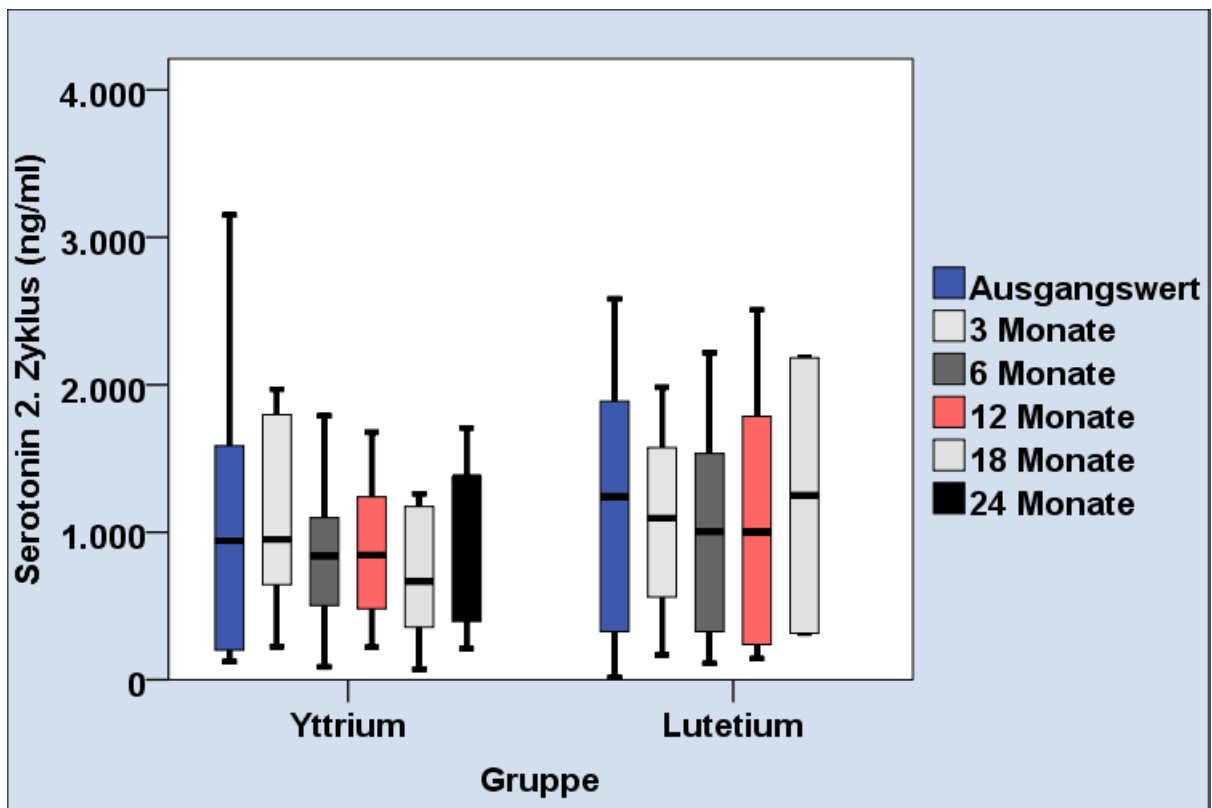


Abbildung 26: Serotonin

3.8 Morphologisches Ansprechen

Vor der ersten Radionuklidtherapie lag in der mit Yttrium-90 behandelten Gruppe bei 5 Patienten (33%) ein stabiler Krankheitsverlauf und bei 10 Patienten (67%) ein Progress vor. In der Lutetium-177-Gruppe wurde bei 4 Patienten (20%) ein stabiler Tumorstatus und bei 16 Patienten (80%) ein Progress erhoben. Die statistische Analyse zeigte keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen (Fisher-Test: $p = 0,451$).

Das erste bildmorphologische Staging erfolgte 3 Monate nach der letzten Therapie. In der Yttrium-90-Gruppe zeigte sich folgender Tumorstatus: Regress bei 2 Patienten (17%), stabiler Krankheitsverlauf 6 Patienten (50%) und Progress bei 4 Patienten (33%) mit einer Gesamtzahl von 12 Patienten in der Gruppe. In der Lutetium-177-Gruppe wiesen von den 15 untersuchten Patienten 3 (20%) einen Regress, 11 (73%) einen stabilen Krankheitsverlauf und 1 (7%) einen Progress auf. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen ließe sich nicht nachweisen (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,204$).

Nach 6 Monaten wurde bildmorphologisch in der Yttrium-90-Gruppe ($n = 12$) bei 1 Patient (8%) ein Regress, bei 8 Patienten (67%) ein stabiler Befund und bei 3 Patienten

(25%) ein Progress erhoben. Die Lutetium-177-Gruppe (n = 12) erbrachte folgende Befunde: Regress bei 1 Patient (8%), stabile Tumorlast bei 9 Patienten (75%) und Progress bei 2 Patienten (17%). Erneut ergab sich kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,879$).

12 Monate nach der letzten Radionuklidtherapie hatten in der Yttrium-90-Gruppe 7 Patienten (78%) einen stabilen Tumorstatus und 2 Patienten (22%) einen Progress. In der Lutetium-177-Gruppe (n = 10) hatte 1 Patient (10%) einen Regress, 8 Patienten (80%) einen stabilen Tumorbefund und 1 Patient (10%) einen Progress. In der statistischen Auswertung zeigte sich kein relevanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,509$).

Das radiologische Staging nach 18 Monaten ergab in der Yttrium-90-Gruppe eine Verteilung mit 1 Patient (13%) mit Regress und 7 Patienten (88%) mit stabilem Verlauf, in der Lutetium-177-Gruppe (n = 6) zeigten 4 Patienten (67%) einen stabilen und 2 Patienten (33%) einen progressiven Tumorstatus ohne Hinweis auf einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,165$).

Das letzte Staging nach 24 Monaten ergab folgende Verteilung: in der Yttrium-90-Gruppe 4 Patienten (67%) mit Regress und 2 Patienten (33%) mit stable disease, in der Lutetium-177-Gruppe befand sich nur noch 1 Patient, welcher einen Progress hatte. Aufgrund der sehr dezimierten Fallzahlen war eine statistische Analyse zu diesem Zeitpunkt nicht sinnvoll.

In der Yttrium-90-Gruppe ergab sich für das Gesamt-Ansprechen folgende Verteilung: 5 Patienten (40%) mit Regress, 4 Patienten (27%) mit stabilem Krankheitsverlauf und 5 Patienten (33%) mit Progress. In der Lutetium-177-Gruppe waren es 4 Patienten (20%) mit Regress, 13 Patienten (65%) mit stabilem Krankheitsverlauf und 3 Patienten (15%) mit Progress. Die Berechnung des Intervalls ohne Progress besitzt nur eingeschränkte Gültigkeit, da die Nachbeobachtungszeit in der Lutetium-177-Gruppe zum Großteil und zu geringerem Anteil auch in der Yttrium-90-Gruppe zum Ende der Datenerhebung noch nicht abgeschlossen war. Für die Yttrium-90-Gruppe ergab sich eine durchschnittliche Zeit ohne Progress von 9,2 Monaten, in der Lutetium-177-Gruppe waren es 6,8 Monate.

3.9 Klinisches Ansprechen

Beim ersten Staging 3 Monate nach der zweiten Radionuklidtherapie gaben in der Yttrium-90-Gruppe (n = 11) bei 2 Patienten (18%) keine, bei 4 Patienten (36%) bekannte, bei 4 Patienten (36%) neue und bei 1 Patient (9%) sowohl bekannte als auch neue Symptome an. 4 Patienten (40%) waren in reduziertem Allgemeinzustand, 2 Patienten

(20%) zeigten ein Karzinoid-Syndrom, 1 Patient (10%) gab Übelkeit oder Erbrechen an, 1 Patient (11%) hatte eine Flush-Symptomatik, 7 Patienten (70%) gaben Schmerzen und 6 Patienten (60%) andere Beschwerden an. In der Lutetium-177-Gruppe (n = 14) gaben 3 Patienten (21%) keine, 3 Patienten (21%) neue, 6 Patienten (43%) bekannte und 2 Patienten (14%) bekannte und neue Symptome an. Einer (7%) der Patienten war in reduziertem Allgemeinzustand, 2 Patienten (14%) wiesen ein Karzinoid-Syndrom auf, 3 Patienten (21%) gaben Diarrhoen, 1 Patient (7%) Übelkeit oder Erbrechen, 1 Patient (7%) Flush, 7 Patienten (50%) Schmerzen und 6 Patienten (43%) andere Beschwerden an. Bezüglich der klinischen Symptomatik ergab sich statistisch kein relevanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,867$).

Nach 6 Monaten gaben in der Yttrium-90-Gruppe (n = 11) 4 Patienten (36%) keine, 2 Patienten (18%) neue, 2 Patienten (18%) bekannte und 3 Patienten (27%) neue und bekannte Symptome an. Ein reduzierter Allgemeinzustand wurde bei 2 Patienten (20%) erhoben, ein Karzinoid-Syndrom bei 3 Patienten (30%), Diarrhoen bei 2 Patienten (20%), Übelkeit oder Erbrechen bei 2 Patienten (20%), Flush bei 3 Patienten (30%), Schmerzen bei 2 Patienten (20%) und andere Symptome bei 4 Patienten (40%). In der Lutetium-177-Gruppe (n = 11) zeigten 1 Patient (9%) keine, 4 Patienten (36%) neue, 1 Patient (9%) bekannte und 5 Patienten (46%) bekannte und neue Symptome. 3 Patienten (27%) wiesen einen reduzierten Allgemeinzustand auf, 2 Patienten (18%) ein Karzinoid-Syndrom, 2 Patienten (18%) Diarrhoen, 2 Patienten (18%) Flush, 6 Patienten (55%) Schmerzen und 7 Patienten (64%) andere Symptome auf. Es war kein Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisbar (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,348$).

12 Monate nach der Radionuklidtherapie ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe (n = 8) folgende Verteilung: 4 Patienten (50%) ohne Symptome, 1 Patient (13%) mit neuen, 2 Patienten (25%) mit bekannten und 1 Patient (13%) mit bekannten und neuen Symptomen. 3 (33%) der Patienten waren in reduziertem Allgemeinzustand, 2 (22%) zeigten ein Karzinoid-Syndrom, 2 (22%) Diarrhoen, 1 (11%) Übelkeit oder Erbrechen, 1 (11%) Flush, 2 (22%) Schmerzen und 6 Patienten (67%) andere Symptome. In der Lutetium-177-Gruppe (n = 7) gaben 1 Patient (14%) keine, 1 Patient (14%) bekannte, 3 Patienten (43%) neue und 2 Patienten (29%) bekannte und neue Symptome an. Ein reduzierter Allgemeinzustand wurde bei 1 Patient (13%) festgestellt, bei je 2 Patienten (25%) ein Karzinoid-Syndrom und Diarrhoen, bei 1 Patient (7%) eine Flush-Symptomatik. 3 (38%) der Patienten gaben Schmerzen an und 4 (50%) andere Symptome. Es ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Symptomkontrolle zwischen beiden Gruppen feststellen (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,517$).

Nach 18 Monaten gab in der Yttrium-90-Gruppe (n = 7) 3 Patienten (43%) keine, 2 Patienten (29%) bekannte, 1 Patient (14%) neue und ebenfalls 1 Patient (14%) bekannte und neue Symptome an. 2 (29%) der Patienten waren in reduziertem Allgemeinzustand, 2 (29%) wiesen ein Karzinoid-Syndrom auf, 1 (14%) Diarrhoen, 2 (29%) Flush, 2 (29%) Schmerzen und 3 (43%) andere Beschwerden auf. In der Lutetium-177-Gruppe (n = 6) hatten zu je 1 Patient (17%) keine, neue oder bekannte und 3 Patienten (50%) bekannte und neue Symptome. Je 1 Patient (17%) hatte einen reduzierten Allgemeinzustand, ein Karzinoid-Syndrom, Diarrhoen und Flush. 5 Patienten (83%) gaben Schmerzen und 2 Patienten (33%) andere Symptome an. Nach 18 Monaten zeigte sich erneut kein signifikanter Unterschied beim klinischen Ansprechen (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,518$).

Beim letzten Staging nach 24 Monaten ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe (n = 6) ein Anteil von je 1 Patient (17%) mit keinen oder neuen und je 2 Patienten (33%) mit bekannten und mit der Kombination aus bekannten und neuen Symptomen. 1 Patient (17%) war in reduziertem Allgemeinzustand, je 2 Patienten (33%) wiesen ein Karzinoid-Syndrom und Flush, je 1 Patient (17%) Übelkeit oder Erbrechen und Schmerzen auf. 5 Patienten (83%) gaben zudem andere Symptome an. In der Lutetium-177-Gruppe konnten zu diesem Zeitpunkt nur die Daten eines Patienten erhoben werden, der nur bekannte Symptome angab, sich in gutem Allgemeinzustand befand und keine weiteren Beschwerden angab. Eine statistische Auswertung zum letzten Erhebungszeitpunkt nach 24 Monaten war aufgrund der auf 1 Patienten reduzierten Anzahl in der Lutetium-177-Gruppe nicht sinnvoll.

In der Yttrium-90-Gruppe zeigte sich ein Gesamtansprechen von 66,6%. 6 Patienten (40%) hatten eine klinische Remission, 4 Patienten (27%) einen stabilen Verlauf, 4 Patienten (27%) einen Progress und bei 1 Patient konnten keine Daten erhoben werden.

Für die Lutetium-177-Gruppe ergab sich ein Gesamtwert für das klinische Ansprechen von 45% mit einem Anteil von 3 Patienten (15%) mit Remission, 6 Patienten (30%) mit stabilem Verlauf, 6 Patienten (30%) mit progressiven Verläufen und bei 5 Patienten konnte keine Erhebung stattfinden.

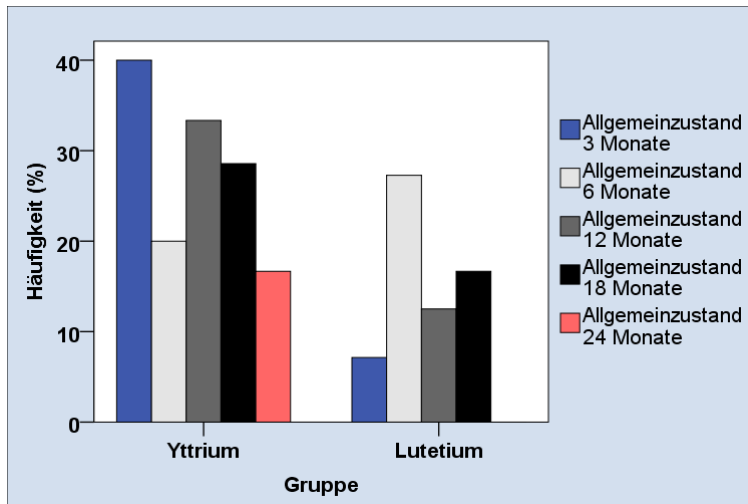


Abbildung 27: Reduzierter Allgemeinzustand

(Fisher-Test: 3 Monate: $p = 0,122$; 6 Monate: $p = 1,00$; 12 Monate: $p = 0,576$; 18 Monate: $p = 1,00$; 24 Monate: $p = 1,00$)

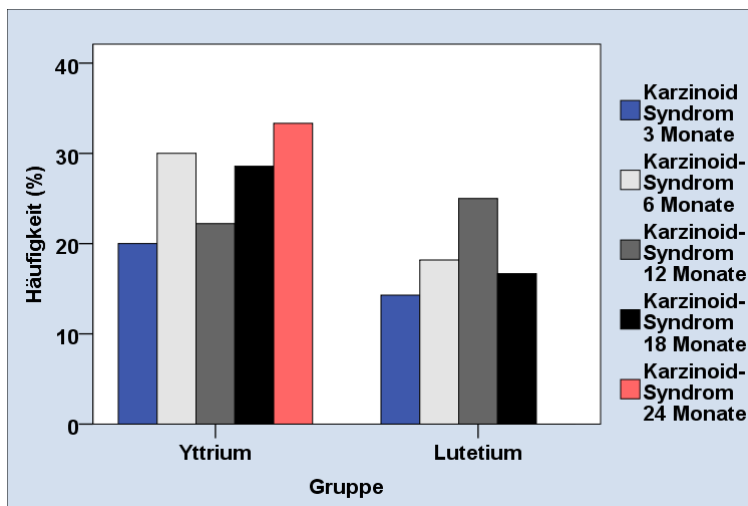


Abbildung 28: Karzinoid-Syndrom

(Fisher-Test: 3 Monate: $p = 1,00$; 6 Monate: $p = 0,635$; 12 Monate: $p = 1,00$; 18 Monate: $p = 1,00$; 24 Monate: $p = 1,00$)

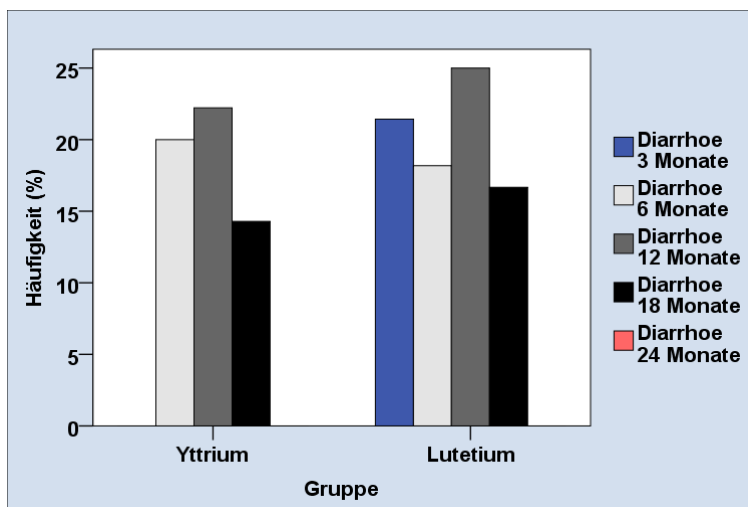


Abbildung 29: Diarrhoe

(Fisher-Test: 3 Monate: $p = 0,239$; 6 Monate: $p = 1,00$; 12 Monate: $p = 1,00$, 18 Monate: $p = 1,00$; 24 Monate: keine Diarrhoeen)

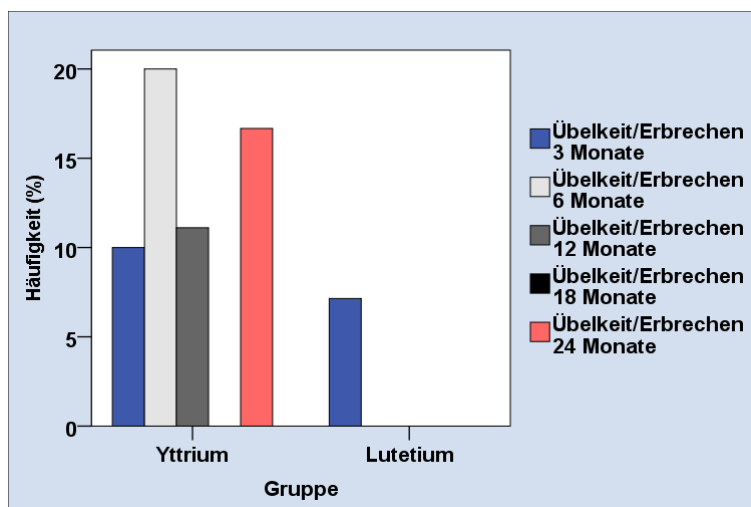


Abbildung 30: Übelkeit oder Erbrechen

(Fisher-Test: 3 Monate: $p = 1,00$; 6 Monate: $p = 0,214$; 12 Monate: $p = 1,00$; 18 Monate: kein Übelkeit/Erbrechen, 24 Monate: $p = 1,00$)

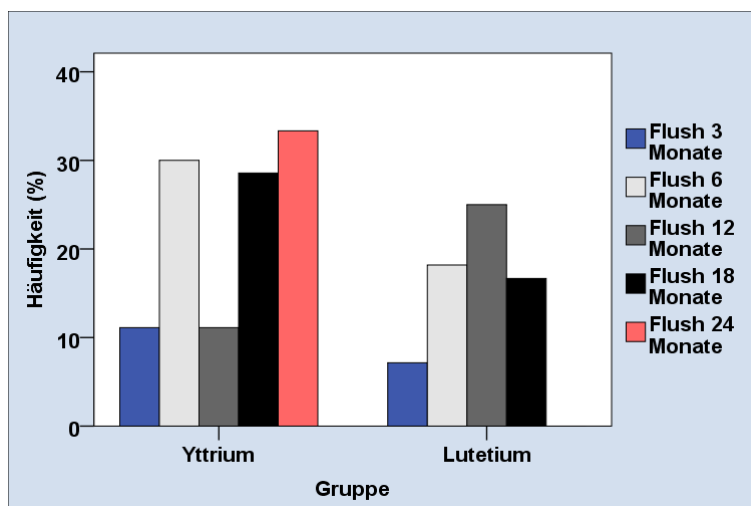


Abbildung 31: Flush

(Fisher-Test: 3 Monate: $p = 1,00$; 6 Monate: $p = 0,635$, 12 Monate: $p = 1,00$; 18 Monate: $p = 1,00$, 24 Monate: $p = 1,00$)

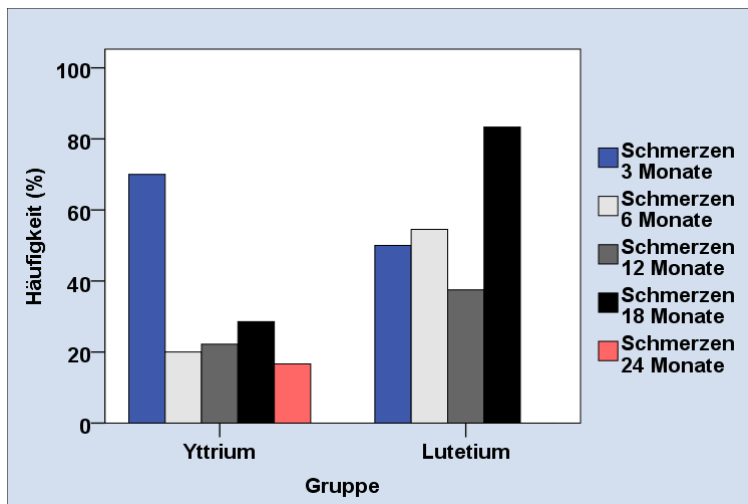


Abbildung 32: Schmerzen

(Fisher-Test: 3 Monate: $p = 0,421$; 6 Monate: $p = 0,183$; 12 Monate: $p = 0,620$, 18 Monate: $p = 0,103$; 24 Monate $p = 1,00$)

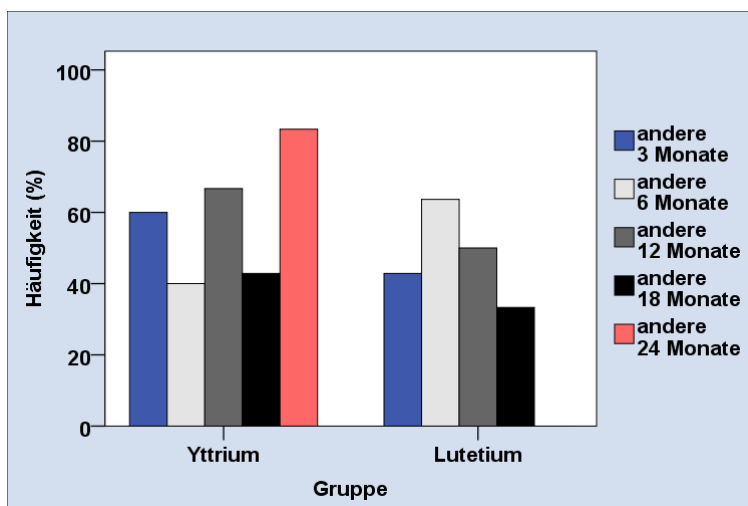


Abbildung 33: Andere Symptome

(Fisher-Test: 3 Monate: $p = 0,68$; 6 Monate: $p = 0,395$; 12 Monate: $p = 0,637$; 18 Monate $p = 1,00$; 24 Monate $p = 0,286$)

3.10 Überleben

In der Yttrium-90-Gruppe waren zum letzten Erhebungszeitpunkt nach 24 Monaten 11 (79%) der Patienten am Leben. In der Lutetium-177-Gruppe waren es 15 Patienten (79%). In der Yttrium-90-Gruppe waren 3, in der Lutetium-177-Gruppe 4 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben.

Die statistische Auswertung mittels Kaplan-Meier-Analyse ergab keinen Überlebensvorteil für eine der beiden Therapiegruppen (Log Rank (Mantel-Cox): $p = 0,986$).

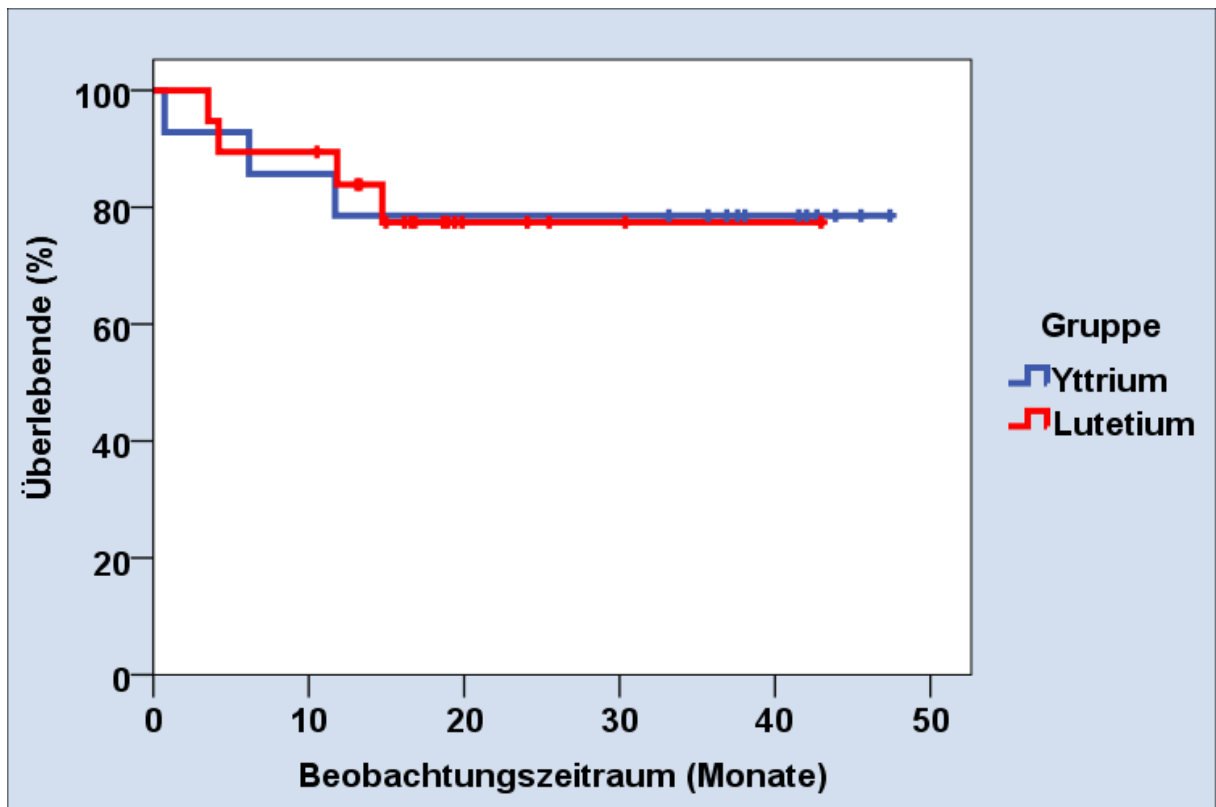


Abbildung 34: Überleben

Für das progressionsfreie Überleben ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe ein durchschnittlicher Wert von 12 Monaten. 1 Patient hatte einen durchgehenden Progress, 3 Patienten hatten ein progressionsfreies Überleben von 3 Monaten, 2 Patienten von 6 Monaten, 2 Patienten von 12 Monaten, 1 Patient von 18 Monaten und 4 Patienten von 24 Monaten. Für 2 Patienten konnten keine Daten erhoben werden.

In der Lutetium-Gruppe zeigte sich ein durchschnittliches progressionsfreies Überleben von 11 Monaten. 1 Patient hatte einen sofortigen Progress, 1 Patient hatte ein progressionsfreies Überleben von 3 Monaten, 4 Patienten von 6 Monaten, 5 Patienten von 12 Monaten und 4 Patienten von 18 Monaten. Bei 5 Patienten konnten keine Daten erhoben werden.

Die Zahlen haben nur eingeschränkte Gültigkeit, da bei vielen Patienten in der Lutetium-Gruppe und einigen Patienten in der Yttrium-Gruppe die Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung noch nicht abgeschlossen war.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Analyse der Daten der am Universitätsklinikum Marburg in der Klinik für Nuklearmedizin mit einer Radionuklidtherapie mit Yttrium-90-DOTATOC oder Lutetium-177-DOTATOC behandelten Patienten in Hinblick auf den Therapieerfolg und mögliche Nebenwirkungen und ein Vergleich mit den veröffentlichten Ergebnissen anderer Zentren.

4.1 Grenzen der Methodik

Die Ergebnisse der Daten der an dem Universitätsklinikum Marburg therapierten Patienten besitzen nur eingeschränkte Validität und Übertragbarkeit auf andere Patientenkollektive. Gründe hierfür sind zum einen die geringen Fallzahlen beider Gruppen, was unter anderem der geringen Inzidenz neuroendokriner Tumoren geschuldet war. Zum anderen wurden sämtliche Daten retrospektiv erhoben, so dass die Datensätze der einzelnen Patienten teilweise unvollständig waren. Die durch die behandelnden Ärzte der Klinik für Nuklearmedizin empfohlenen Nachuntersuchungen, bei denen die für diese Arbeit grundlegenden Daten erhoben werden sollten, wurden nicht von allen Patienten wahrgenommen. Gründe für ein Nichtwahrnehmen der Stagingtermine waren progressiver Krankheitsverlauf mit der Notwendigkeit von Folgetherapien durch andere Fachdisziplinen, Behandlungsbedürftigkeit anderer Erkrankungen, Kontaktverlust bei Umzug des Patienten, elektives Nichtwahrnehmen der Nachkontrollen oder Tod. Des Weiteren handelt es sich nicht um eine randomisierte Studie. Die Patienten wurden anhand der jeweiligen Verfügbarkeit der Therapien, anhand ihrer Begleiterkrankungen und anhand der aktuellen Empfehlungslage einer der beiden Therapien zugeteilt.

4.2 Patientenkollektiv

Die Analyse der Geschlechterverteilung zeigte in beiden Gruppen einen deutlich höheren Anteil männlicher Patienten. In der Literatur ist für die Geschlechterverteilung neuroendokriner Tumoren meist keine Geschlechterpräferenz beschrieben, es gibt jedoch Studien, die einen leicht erhöhten Anteil männlicher NET-Patienten vor allem bei NET des Pankreas zeigen {Ploeckinger 2009} {Yao 2008} {Hauso 2008}.

Das Alter bei Erstdiagnose von 57 Jahren in der Yttrium-90- und 54 Jahren in der Lutetium-177-Gruppe deckt sich mit den Erhebungen anderer Studien, in denen ein typisches Alter bei Erstdiagnose ab Mitte bis Ende des 6. Lebensjahrzehnts beschrieben wird {Vinjamuri 2013} {Jantze 2016}.

Prädiktoren für eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit sind weibliches Geschlecht, ein geringes Alter bei Erstdiagnose, sowie kaukasische Abstammung {Yao 2008}.

Zwischen der Diagnosestellung und dem Therapiebeginn lagen in der Yttrium-90-Gruppe durchschnittlich ca. 7 Jahre und in der Lutetium-177-Gruppe ca. 6 Jahre, was am ehesten darauf zurückzuführen ist, dass die Indikation zur Radionuklidtherapie leitliniengerecht erst im fortgeschrittenen Tumorstadium und meist nach vorangegangener chirurgischer Behandlung gestellt wurde.

In der Subklassifizierung der neuroendokrinen Neoplasien ergab sich für beide Gruppen ein großer Anteil an hochdifferenzierten NET. In den ENETS-Guidelines und anderen Registern wurde ebenfalls ein überwiegender Anteil hochdifferenzierter neuroendokriner Tumore beschrieben {Plöckinger 2004} {Alexandraki 2012}. In der jüngsten Veröffentlichung des deutschen NET-Registers von 2014 betrug der Anteil der hochdifferenzierten NET 84%. Das Grading hatte 17% G1-, 24% G2- und 8% G3-Tumoren ergeben, bei den verbleibenden 51% lag keine Angabe vor {Begum 2014}. Der Differenzierungsgrad korreliert mit dem Tumorstadium. So zeigten Yao et al. in einer Studie, dass Patienten mit einer G3- oder G4-Differenzierung bereits bei Erstdiagnose zu 20 bis 30% häufiger Fernmetastasierung aufwiesen als Patienten mit G1- oder G2-differenzierten Tumoren {Yao 2008}.

Während in der Yttrium-90-Gruppe der Großteil der neuroendokrinen Tumoren ihren Ursprung im Dünndarm hatte, wies der größte Anteil in der Lutetium-177-Gruppe einen Primarius im Pankreas auf.

Die deutliche Mehrheit der Patienten mit einem leichten Überwiegen in der Yttrium-90-Gruppe war für die erhobenen biochemischen Marker (Chromogranin A, Synaptophysin, Ki-67) positiv, was wiederum zur Verlaufskontrolle genutzt werden konnte.

Alle Patienten hatten bei Therapiebeginn eine Fernmetastasierung, wobei die häufigsten Lokalisationen Leber, Lymphknoten und Skelett waren. Die Verteilung und Häufigkeit war in beiden Gruppen ohne statistischen Unterschied und entsprach dem typischen Metastasierungsmuster neuroendokriner Tumoren {Pavel 2016}.

Vor Therapiebeginn befand sich mit 73% in der Yttrium-90-Gruppe und 85% in der Lutetium-177-Gruppe die Mehrheit der Patienten in einem progressiven Krankheitsstadium.

Zusammenfassend waren die Grundvoraussetzungen der beiden Gruppen weitgehend übereinstimmend, was sich günstig auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse auswirkte.

Auch zeigt sich eine Übereinstimmung mit den Patientenkollektiven anderer Studiengruppen mit ähnlichen Fragestellungen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es bisher nur wenige Studien mit größeren Patientenzahlen. Dies war beispielsweise Imhof et al. gelungen, die international in über 100 zuweisenden Kliniken insgesamt 1000 Patienten rekrutiert hatten. Die Radionuklidtherapie hatten alle Patienten an einem Standort erhalten, die Nachkontrollen wurden dann an zuweisenden Einrichtungen erhoben {Imhof 2011}.

4.3 Radionuklidtherapie

Der Großteil der Patienten beider Gruppen erhielt zwei Therapiezyklen. Zwischen 2009 und 2012 zeigte sich ein gewisser Trend weg von der Therapie mit Yttrium-90 als Radionuklid, hin zu der Therapie mit Lutetium-177. Dies war Ausdruck der klinisch beobachteten geringeren Nebenwirkungen der Lutetium-177- im Vergleich zur Yttrium-90-Therapie vor allem in Bezug auf die Nephrotoxizität. In vergleichbaren Studien wurden durchschnittlich 2 bis 4 Zyklen appliziert, so dass die in Marburg therapierten Patienten etwas unter dem Durchschnitt lagen {Imhof 2011} {Kam 2012} {Vinjamuri 2013} {Ezziddin 2014} {Baum 2016}.

Im ersten Therapiezyklus erhielten die Patienten der Yttrium-90-Gruppe eine deutlich höhere Aktivität als die Patienten der Lutetium-177-Gruppe. So war in der Yttrium-90-Gruppe durchschnittlich ca. 900 MBq mehr Aktivität appliziert worden. Beim zweiten Zyklus zeigte sich eine nahezu identische applizierte Aktivität. Im Vergleich applizierten andere Studiengruppen zum Teil deutlich höhere kumulative Aktivitäten bis 30000 MBq. Da eine Korrelation zwischen absorbierter Aktivität im Tumorgewebe und Tumorreduktion besteht, können höhere Aktivitäten zu einem besseren Outcome führen. Andererseits führen höhere Aktivitäten auch zu einer Zunahme unerwünschter nephrotoxischer und hämatotoxischer Nebenwirkungen der Radionuklidtherapie {Frilling 2006} {Kwekkeboom 2008} {Giovacchini 2012} {Ilan 2015} {Baum 2016}.

4.4 Vorbehandlung

Mit 80% (Yttrium-90-DOTATOC) und 70% (Lutetium-177-DOTATOC) hatte in beiden Gruppen die Mehrheit der Patienten vor der Radionuklidtherapie bereits eine chirurgische Therapie erhalten. Hierbei war bei ca. 70% der Primarius reseziert worden. Da die chirurgische Therapie der einzig existierende kurative Therapieansatz ist, überrascht die hohe Rate an vorausgegangenen operativen Behandlungen nicht {Chiruvella 2016}. Liegt bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit Fernmetastasierung vor, besteht die Indikation zur multimodalen Therapie. Auch hier hat

die chirurgische Therapie ihren festen Platz. So kann beispielsweise die Resektion von Lebermetastasen zu einem Überlebensvorteil und einem höheren Maß an Lebensqualität führen {Tamburrino 2016}.

Der Anteil der im Vorfeld mit einer Chemotherapie behandelten Patienten beider Therapiegruppen in Marburg war im Vergleich zur chirurgischen Vorbehandlung deutlich geringer. Die Chemotherapie stellt neben der Radionuklidtherapie die zweite Säule der systemischen Therapie metastasierter neuroendokriner Tumoren dar. Da die Erfolgsaussichten stark vom histologischen Tumortyp und Differenzierungsgrad abhängig sind, besteht nur für ein ausgewähltes Patientenkollektiv eine Indikation zur chemotherapeutischen Behandlung {Pavel 2016} {Öberg 2016}.

Die Zahl der Patienten, die eine lokoregionäre Therapie erhalten hatten, war ähnlich niedrig wie die der chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten. Die Partikel- oder Chemoembolisation werden primär zur Symptomkontrolle, seltener zur Reduktion ausgedehnter Tumormassen bei Patienten mit hepatischen Metastasen eingesetzt {Kennedy 2015} {Pavel 2016}.

Rund zwei Drittel der Patienten wurden medikamentös mit Somatostatinanaloga vorbehandelt. Da die SSA in den aktuellen Therapieleitlinien sowohl zur Symptom- als auch zur Wachstumskontrolle von NET empfohlen werden, ist in Zukunft eine deutliche Zunahme der Zahl hiermit therapierter Patienten zu rechnen {Pavel 2016} {Öberg 2016}.

Eine externe Radiatio wurde nur bei einem Patienten eingesetzt. Generell existiert nur ein sehr geringer Anteil strahlensensibler neuroendokriner Neoplasien, so dass der Stellenwert dieser Behandlungsmethode gering ist {Kaltsas 2004} {Ramage 2012}.

Zusammenfassend war neben einer chirurgischen Therapie bei einem Großteil der Patienten bei jeweils ungefähr einem Drittel eine weitere Vorbehandlung erfolgt. Für keine der Vorbehandlungen hatte sich ein statistischer Unterschied zwischen beiden Gruppen ergeben. Da sich die meisten Patienten bei Beginn der Radionuklidtherapie in einem progressiven Krankheitsstadium zeigten, betont dies den Stellenwert der Radionuklidtherapie und die Wichtigkeit eines multimodalen Ansatzes in diesem Stadium.

4.5 Nachbehandlung

Ein sehr geringer Anteil der Patienten erhielt eine chirurgische Behandlung im Nachbeobachtungszeitraum. Diese waren überwiegend palliative Interventionen zur Symptomkontrolle. Auch eine Chemotherapie, lokoregionäre Therapie oder externe

Radiatio wurde nur in Einzelfällen durchgeführt. Lediglich die medikamentöse Therapie hatte mit 60% (Yttrium-90-Gruppe) und 55% (Lutetium-177-Gruppe) einen signifikanten Stellenwert in beiden Gruppen.

Die nur sehr selektive Nachbehandlung mit anderen Therapien kann zum einen auf ein Therapieversagen der jeweiligen Methode im Vorfeld, zum anderen auf eine Krankheitskontrolle durch die Radionuklidtherapie in dem Beobachtungszeitraum hinweisen.

4.6 Akute Nebenwirkungen

1. Zyklus

Die mit Lutetium-177-DOTATOC therapierten Patienten wiesen signifikant weniger akute Nebenwirkungen auf als die mit Yttrium-90-DOTATOC behandelten Patienten. Vor allem Übelkeit und Erbrechen traten bei letzterer Gruppe gehäuft auf. Ob die erhöhte Nebenwirkungsrate in der Yttrium-90-Gruppe in Zusammenhang mit der deutlich höheren durchschnittlichen applizierten Radionuklidaktivität stand, ist suggestiv.

2. Zyklus

Beim zweiten Zyklus ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Auftreten akuter Nebenwirkungen mehr zwischen beiden Gruppen, wobei Übelkeit oder Erbrechen erneut bei doppelt so vielen Patienten in der Yttrium-90-Gruppe (n = 2) im Vergleich zur Lutetium-177-Gruppe (n = 4) beobachtet wurde.

Beide Radionuklidtherapien zeigten ein mildes und gut therapierbares akutes Nebenwirkungsprofil, wobei die Verträglichkeit der Therapie mit Lutetium-177-DOTATOC überlegen war. Die Ergebnisse stimmen hierbei mit denen anderer Veröffentlichungen weitgehend überein. Übelkeit und Erbrechen sind u.a. mit der peritherapeutische Koinfusion der Aminosäurelösungen assoziiert. Weitere mögliche seltene Nebenwirkungen sind Fatigue, ein Tumorlysesyndrom, ein akutes Nierenversagen oder die Exazerbation eines Karzinoid-Syndroms {Imhof 2011} {Bodei 2012} {Kam 2012} {van der Zwan 2014}.

In der Studie von Campana et al. von 2013, bei der 49 Patienten mit Yttrium-90-DOTATOC und 20 Patienten mit Lutetium-177-DOTATOC behandelt wurden, traten bei 12% Übelkeit oder Erbrechen und bei einem Patienten Diarrhoen als akute Nebenwirkung der Therapie auf. Eine Differenzierung zwischen dem Yttrium-90- und Lutetium-177-Studienarm bestand jedoch nicht {Campana 2013}.

Bei Imhof et al., die ein großes Kollektiv von 1109 Patienten mit durchschnittlich 2 Zyklen Yttrium-90-DOTATOC behandelten, kam es bei jeweils 2 Patienten zu einem Tumorlysesyndrom mit akutem Nierenversagen. Zudem verstarben 2 Patienten am ersten Tag nach der Radionuklidtherapie, einer an einer akuten oberen gastrointestinalen Blutung aufgrund eines Ulcus duodeni und einer an ungeklärter Ursache {Imhof 2011}. In einer Arbeit von Bodei et al. mit 40 Patienten, die eine Therapie mit Yttrium-90-DOTATOC erhalten hatten, wurden bei Patienten mit einem Karzinoidsyndrom nach der Therapie Flush, Wärmegefühl, Parästhesien und gastrointestinale Beschwerden beschrieben {Bodei 2003}. Die in Marburg mit Yttrium-90-DOTATOC therapierten Patienten zeigten hingegen überwiegend gastrointestinale Symptome oder eine Schmerzzunahme im Bereich der Tumorkläsionen.

Bei Kwekkeboom et al. zeigten in einer Veröffentlichung von 2008 über ein Studienkollektiv von 504 Patienten, die mit Lutetium-177-DOTATOC behandelt worden waren, deutlich mehr Patienten akute Nebenwirkungen. So kam es bei 25% zu Übelkeit, bei 10% zu Erbrechen, bei 10% zu gastrointestinalen Beschwerden oder Schmerzen und bei 6 Patienten zu einer akuten Karzinoid-Krise {Kwekkeboom 2008}. Delpassand et al. veröffentlichten 2014 die Ergebnisse einer Studie aus den USA, bei der 37 Patienten 1 bis 4 Therapiezyklen einer Radionuklidtherapie mit Lutetium-177 erhalten hatten. 80% der Patienten hatten unmittelbar nach der Therapie Übelkeit oder Erbrechen gezeigt, welches auf die simultane Aminosäureinfusion zur Nephroprotektion zurückgeführt wurde, bei 5% zeigte sich ein transientes Erythem {Delpassand 2014}. Im Vergleich ergab sich für die in Marburg mit Lutetium-177-DOTATOC therapierten Patienten ein geringerer Anteil akuter Nebenwirkungen mit Übelkeit und Erbrechen bei 10% der Patienten, einer Schmerzexazerbation bei 5% und anderen Symptomen bei 20% der Patienten.

4.7 Langzeitnebenwirkungen

4.7.1 Hämatotoxizität

Hämoglobin

1.Zyklus

Vor Therapiebeginn zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen bezüglich des durchschnittlichen Hämoglobingehaltes, jedoch wiesen beide Gruppen einen relativ hohen Anteil schwerer Anämien auf. Während in der Lutetium-177-Gruppe über die Hälfte der Patienten ohne eine Anämie die Therapie begann, waren es in der Yttrium-90-Gruppe nur ein Drittel, was als Nachteil für die

Patienten der letzteren Gruppe gewertet werden kann. In den ersten 2 Wochen nach Therapie ergab sich keine wesentliche Befundänderung in beiden Gruppen. Von der vierten bis zur achten Woche zeigte sich in der Lutetium-177-Gruppe eine deutliche Stabilisierung der Hämoglobinwerte mit steigendem Anteil an Patienten ohne Anämie. Die Werte in der Yttrium-90-Gruppe blieben weitgehend unverändert. Zusammenfassend zeigte sich keine Verschlechterung bei vorbestehender Anämie in beiden Therapiegruppen. Jedoch kam es in der Lutetium-177-Gruppe zu einer signifikanten Verbesserung der Hämoglobinwerte im Verlauf. Eine Störung der Erythropoese durch eine Therapie mit Yttrium-90-DOTATOC scheint wahrscheinlich. Die Tatsache, dass die Patienten der Yttrium-90-Gruppe bereits vor Therapiebeginn einen deutlich höheren Anteil schwerer Anämien aufwiesen, muss als Disposition angemerkt werden.

2.Zyklus

Für die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration beider Gruppen zum Zeitpunkt unmittelbar vor Beginn des zweiten Therapiezyklus ergab sich bereits ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der Lutetium-177-Gruppe. So zeigte sich ein deutlich höherer Anteil an Patienten ohne Anämie von rund 70% in der Lutetium-177-Gruppe im Vergleich zur Yttrium-90-Gruppe mit nur ca. 40%. Ein bis zwei Wochen nach der zweiten Radionuklidtherapie stieg der Anteil an Patienten mit einer Anämie nach WHO-Einteilung in der Yttrium-90-Gruppe von initial 60% auf 90% deutlich an. In der Lutetium-177-Gruppe zeigte sich keine wesentliche Befundänderung. Auch nach drei bis vier Wochen blieb ein Unterschied zwischen beiden Gruppen bestehen. In der Yttrium-90-Gruppe kam es erstmals zu einem leichten Regress mit nun 30% Patienten ohne Anämie. Im Zeitraum von sechs bis acht Wochen nach dem zweiten Therapiezyklus ergab sich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen der Yttrium-90- und Lutetium-177-Gruppe mit nahezu gleicher Verteilung von Patienten mit Anämie und solchen ohne in der Lutetium-177-Gruppe. Die Verteilung in der Yttrium-90-Gruppe blieb dagegen weitgehend unverändert. Beim Staging nach drei Monaten zeigte sich wieder ein deutlicher Vorteil der Lutetium-177-Gruppe. Während in dieser Gruppe zwei Drittel der Patienten keine Anämie aufwiesen, waren es in der Yttrium-90-Gruppe nur rund zwei Fünftel. Ebenso war der Anteil schwerer Anämien in der Yttrium-90-Gruppe doppelt so hoch. Auch nach 6 Monaten setzte sich der erhobene Unterschied zwischen beiden Gruppen fort. Während die Ergebnisse der Lutetium-177-Gruppe weiter stabil blieben, zeigte sich in der Yttrium-90-Gruppe eine erneute Befundverschlechterung mit nur noch einem Fünftel an Patienten ohne eine Anämie. 12 Monate nach Applikation des zweiten Zyklus blieb der signifikante Unterschied zwischen beiden Gruppen bestehen. Während

in der Yttrium-90-Gruppe nur noch ein kleiner Teil der Patienten (14%) keine Anämie aufwiesen, war besonders der Anteil schwerer Anämien weiter progredient (rund 60%). Beim Staging nach 18 Monaten zeigte sich bei in beiden Gruppen deutlich reduzierter Patientenzahl in der Yttrium-90-Gruppe ein Trend zur Regredienz der Anämien. Die Befunde der Lutetium-177-Gruppe blieben stabil. Da beim letzten Staging nach 24 Monaten bis auf einen Patienten in der Lutetium-177-Gruppe nur Patientendaten aus der Yttrium-90-Gruppe erhoben werden konnten, wurde auf eine statistische Analyse verzichtet. Die Patienten der Yttrium-90-Gruppe zeigten im Vergleich zur Voruntersuchung stabile Befunde.

Aus den erhobenen Daten lässt sich zum einen schlussfolgern, dass bei dem hiesigen Patientenkollektiv, welches eine Radionuklidtherapie mit Lutetium-177-DOTATOC erhielt, weder kurz- noch langfristig eine Störung der Erythropoese auftrat. Bei Patienten, die mit Yttrium-90-DOTATOC behandelt wurden, zeigte sich dagegen eine deutliche toxische Wirkung auf die Erythropoese, welche über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum erhalten blieb.

Leukozyten

1.Zyklus

Vor Beginn der Radionuklidtherapie wiesen bis auf einen Patienten der Lutetium-177-Gruppe alle Patienten eine normwertige Leukozytenzahl auf. Nach ein bis vier Wochen ergaben sich weitgehend stabile Befunde in beiden Gruppen ohne Hinweis auf einen Vorteil einer Gruppe. Nach sechs bis acht Wochen ergab sich erneut kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Leukozytenzahlen, jedoch wiesen nun bereits 4 Patienten eine leichtgradige Leukozytopenie auf, was auf eine verzögerte milde toxische Wirkung auf die Granulozytopenie hinweisen könnte. Ein Vorteil einer Therapiegruppe ergab sich nicht.

2.Zyklus

Vor Beginn der zweiten Radionuklidtherapie zeigten 3 Patienten in der Lutetium-177-Gruppe und 1 Patient der Yttrium-90-Gruppe eine leichtgradige Leukozytopenie, was als Folge des ersten Therapiezyklus gesehen werden kann. Für den Zeitraum von der ersten Woche bis zum sechsten Monat nach dem zweiten Therapiezyklus ergaben sich konstante Befunde in beiden Gruppen mit einem Anteil von 1- 2 Patienten mit leichten bis moderaten Leukozytopenien. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich zu keinem Zeitpunkt feststellen. Zum Staging nach zwölf Monaten wiesen bis auf einen Patienten in der Yttrium-90-Gruppe alle Patienten normwertige Leukozytenzahlen auf.

Zu den Erhebungen nach achtzehn und vierundzwanzig Monaten wiesen schließlich alle Patienten beider Gruppen normwertige Leukozytenzahlen auf. Einschränkend ist die an den letzten Erhebungszeitpunkten deutlich dezimierte Patientenzahl in der Lutetium-177-Gruppe anzumerken.

Zusammenfassend zeigte sich eine milde toxische Wirkung beider Radionuklidtherapien auf die Granulozytopenie bei jeweils ein bis zwei Patienten pro Gruppe. Diese Wirkung war transient und auf die ersten sechs Monate beschränkt.

Einschränkend muss die Fehleranfälligkeit des Parameters Leukozytenzahl angemerkt werden, da beispielsweise durch Infektionen oder medikamentöse Therapien Veränderungen zu erwarten sind.

Thrombozyten

1. Zyklus

Vor Therapiebeginn wiesen über 90% der Patienten beider Gruppen regelhafte Thrombozytenzahlen auf. Ein bis zwei Wochen nach der ersten Radionuklidtherapie waren in der Yttrium-90-Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert rund 20% neu aufgetretene Thrombozytopenien zu vermerken. Nach drei bis vier Wochen zeigte sich zwischen beiden Gruppen einmalig ein signifikanter Unterschied, wobei in der Yttrium-90-Gruppe über die Hälfte der Patienten eine Thrombozytopenie aufwies, während es in der Lutetium-177-Gruppe nur ein geringer Prozentsatz war. Beim letzten Erhebungszeitpunkt zeigte sich diese Entwicklung wieder vollkommen regredient. Nur ein Patient in der Lutetium-177-Gruppe wies überhaupt eine leichtgradige Thrombozytopenie auf.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es nach dem ersten Zyklus der Radionuklidtherapie mit Yttrium-90 in den ersten 4 Wochen vermehrt zu leichtgradigen Thrombozytopenien gekommen war, so dass von einer milden Toxizität auf die Thrombopoese auszugehen ist. Da es sich durchgehend um leichtgradige Thrombozytopenien handelte, bestand hierdurch keine Gefährdung der Patienten. In der Lutetium-177-Gruppe ließ sich ein derartiger Effekt nicht beobachten. Einschränkend muss wiederum auf die sehr geringen Fallzahlen verwiesen werden, die eine Verallgemeinerung der Beobachtungen nicht ermöglicht.

2. Zyklus

Vor Beginn des zweiten Zyklus zeigten sich in beiden Gruppen allseits normwertige Thrombozytenzahlen. Für den Zeitraum von ein bis zwei Wochen nach dem zweiten

Therapiezyklus ergab die statistische Analyse zwar keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen, jedoch waren die durchschnittlichen Thrombozytenzahlen um je ca. 40000/ μ l gesunken und es gab in beiden Gruppen einen geringen Anteil an Thrombozytopenien. Nach drei bis vier Wochen erreichte die Anzahl an Thrombozytopenien in beiden Gruppen ihren Peak. Nach sechs bis acht Wochen zeigte sich im Vergleich zur letzten Erhebung eine leichte Befundbesserung in beiden Gruppen. Beim Staging nach 3 Monaten zeigten beide Gruppen einen Anteil von rund 85% an normwertigen Thrombozytenzahlen ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen, wobei in der Lutetium-177-Gruppe über doppelt so viele Patienten waren, was die Vergleichbarkeit und Validität wieder deutlich einschränkte. Nach sechs Monaten war die mittlere Thrombozytenzahl in beiden Gruppen weiter angestiegen. Jedoch zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, was sich auch darin widerspiegelte, dass in der Lutetium-177-Gruppe 90% der Patienten normwertige Thrombozytenzahlen aufwiesen, während es in der Yttrium-90-Gruppe knapp 60% waren. Zwölf Monate nach dem zweiten Therapiezyklus kam es in beiden Gruppen zu einem weiteren Anstieg der Thrombozytenzahl. Nach 18 Monaten ergaben sich stabile Thrombozytenzahlen in beiden Gruppen und beim letzten Staging nach 24 Monaten lagen allen Patienten im Normbereich.

Anhand der Ergebnisse des zweiten Therapiezyklus lässt sich eine milde toxische Wirkung der Radionuklidtherapie auf die Thrombopoese sowohl bei Verwendung von Yttrium-90, als auch von Lutetium-177 innerhalb der ersten 12 Monate vermuten. Nach dieser Zeit war keine Auswirkung auf die Thrombopoese mehr nachweisbar. Eine schwere Thrombozytopenie wurde nur bei einem Patienten in der Lutetium-177-Gruppe nach 6 Monaten beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab sich nur einmal zum Zeitpunkt 6 Monate. Bei Betrachtung der Thrombozytenzahlen zeigte sich jedoch stets ein höherer Durchschnittswert und Median in der Lutetium-177-Gruppe, so dass von einem minimalen Vorteil dieser Therapiegruppe auszugehen ist.

2015 veröffentlichten Bodei et al. die Daten einer über 17 Jahre andauernden retrospektiven Studie des European Institute of Oncology (IEO) in Mailand über die Langzeitnebenwirkungen einer Radionuklidtherapie mit Lutetium-177 und Yttrium-90. Die Hämatotoxizität nach WHO wurde ohne Subklassifizierung in Anämie, Leukozytopenie oder Thrombozytopenie angegeben. Die insgesamt 360 Patienten der Yttrium-90-Gruppe hatten durchschnittlich 4 Therapiezyklen erhalten. 147 (41%) Patienten hatten eine Hämatotoxizität Grad 1, 129 (36%) Grad 2, 39 (11%) Grad 3 und 12 (3%) Grad 4. In der Lutetium-177-Gruppe hatten von 290 Patienten 188 (65%) eine

Hämatotoxizität nach WHO Grad 1, 70 (24%) Grad 2, 9 (3%) Grad 3 und kein Patient Grad 4. Im gesamten Patientenkollektiv kam es zu 19 Fällen (2%) mit MDS und 8 Fällen (1%) mit einer akuten Leukämie {Bodei 2015}. Campana et. al gaben für ein gemischtes Patientenkollektiv von 69 Patienten, die entweder eine Radionuklidtherapie mit Lutetium-177 oder Yttrium-90 erhalten hatten, eine Hämatotoxizität Grad 1-2 nach WHO bei 29 Patienten (42%) und Grad 3 bei 1 Patient (1%) an {Campana 2013}.

In der bereits erwähnten Studie von Imhof et al. wurden bei 142 (13%) der Patienten hämatotoxische Nebenwirkungen beobachtet. So wiesen 67 Patienten (6%) eine Leukozytopenie, 11 Patienten (1%) eine Anämie und 64 Patienten (6%) eine Thrombozytopenie auf. Bei je einem Patienten war es im Beobachtungszeitraum zu einem MDS und einer AML gekommen. Eine Unterteilung nach WHO-Graden der Zytopenien wurde nicht dokumentiert {Imhof 2011}. Marineck et al., die ein Patientenkollektiv von 359 Patienten mit je 4 Zyklen Niedrig-, Mittel- oder Hochdosis-Radionuklidtherapie mit Yttrium-90-DOTATOC behandelten, konnten zeigen, dass mit steigender Aktivität auch die Inzidenz und Schwere von hämatotoxischen Nebenwirkungen anstieg. Der Effekt betraf alle 3 Zelllinien. Am häufigsten traten Anämien gefolgt von Thrombozytopenien und schließlich Leukozytopenien auf. Die am Universitätsklinikum Marburg in der Yttrium-90-Gruppe applizierte Aktivität von 7200 MBq beim ersten und 5662 MBq beim zweiten Zyklus entsprechen damit am ehesten dem Hochdosis-Studienarm. Für diesen ergab sich in der Studien von Marineck et al. bei 166 Patienten (75%) hämatotoxische Nebenwirkungen mit Leukozytopenien Grad 1 bis 4 bei 77 Patienten (23%), Thrombozytopenien Grad 1 bis 4 bei 92 Patienten (41%) und Anämien Grad 1 bis 3 bei 145 Patienten (63%) {Marineck 2013}.

In einer 2016 veröffentlichten Studie von Bergsma et al. erhielten 320 Patienten eine Therapie mit Lutetium-177 mit einer kumulativen Aktivität von durchschnittlich 29,6 GBq. 34 Patienten (11%) hatten eine hämatotoxische Nebenwirkung nach WHO Grad 3 oder 4. 25 Patienten (8%) hatten eine Thrombozytopenie, 17 Patienten (5%) eine Leukopenie und 10 Patienten (3%) eine Anämie. Bei 15 Patienten hielt die Hämatotoxizität länger als 6 Monate an {Bergsma 2016}. Kwekkeboom et al. berichteten bei ihrer Studie, bei der eine Radionuklidtherapie mit Lutetium-177 als Radionuklid bei 479 Patienten mit einer Aktivität von durchschnittlich 7,4 GBq, bei 16 Patienten von 5,6 GBq und bei 7 Patienten von 3,7 GBq durchgeführt wurde, über hämatotoxische Nebenwirkungen WHO Grad 3 bis 4 bei 10% der Patienten. Bei 4 Patienten kam es zu einem Myelodysplastischen Syndrom {Kwekkeboom 2008}. In einer Veröffentlichung von Delpassand et al. zeigte sich bei einer Therapie mit Lutetium-177-DOTATE bei 3 Patienten (9%) eine Hämatotoxizität Grad 2 nach WHO und bei 4 Patienten (13%) Grad 3. Diese waren

jeweils transient und bedurften keiner weiteren spezifischen Behandlung {Delpassand 2014}. Eine Studie von Sabet et al. befasste sich mit hämatotoxischen Spätfolgen nach einer Radionuklidtherapie mit Lutetium-177 mit durchschnittlich 4 Therapiezyklen und einer durchschnittlichen Aktivität von 7,9 GBq pro Zyklus. Hierbei entwickelten 23 Patienten (11%) eine Hämatotoxizität Grad 3 bis 4, wobei in absteigender Häufigkeit Leukozytopenien (9 Patienten), Thrombozytopenien (5 Patienten) und Anämien (3 Patienten) auftraten. Bis auf eine Ausnahme waren alle Zytopenien vollständig reversibel {Sabet 2013}.

Zusammenfassend zeigten sich in Studien anderer Zentren höhergradige hämatotoxische Nebenwirkungen bei durchschnittlich 11% der Patienten. Dies gilt sowohl für eine Therapie mit Yttrium-90, als auch mit Lutetium-177. Die aufgetretenen Zytopenien waren meist transient und nicht therapiebedürftig. Schwere Komplikationen wie die Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie oder eines myelodysplastischen Syndroms waren äußerst selten.

Bei den in Marburg therapierten Patienten ergaben sich im Vergleich deutlich weniger und mildere hämatotoxische Nebenwirkungen, was unter anderem auch auf die geringere Anzahl an Therapiezyklen und der geringeren Gesamtaktivität zurückgeführt werden kann. Eine AML oder ein MDS wurden nicht beobachtet, was sicherlich auch auf den sehr begrenzten Nachbeobachtungszeitraum von 24 Monaten zurückzuführen ist.

Prädisponierenden Faktoren für das Auftreten einer Hämatotoxizität nach einer Radionuklidtherapie sind die Höhe der kumulativen Aktivität, die Anzahl der Zyklen, eine Zytopenie vor Therapiebeginn, Alter über 70 Jahre, eine vorbestehende Niereninsuffizienz, sowie eine ausgeprägte ossäre Metastasierung. Die Wahl des Radiopharmakons (Yttrium-90 oder Lutetium-177) zeigt hingegen keinen signifikanten Vor- oder Nachteil {Kwekkeboom 2010} {Sabet 2013} {Delpassand 2014}. Eine vorausgegangene Chemotherapie als Risikofaktor wird kontrovers diskutiert {Svensson 2015} {Bergsma 2016}.

Für die Entwicklung eines MDS oder einer akuten Leukämie gelten als Risikofaktoren die Dauer der Radionuklidtherapie, der Grad der WHO-Toxizität des Knochenmarkes nach der Therapie und eine vorausgegangene Chemotherapie {Bodei 2015}.

Mit der derzeit üblichen Knochenmarksdosimetrie lässt sich keine Korrelation zwischen der absorbierten Knochenmarksaktivität und dem Ausmaß der Stammzellschädigung herstellen {Bergsma 2016}. Die zukünftige Entwicklung von präzisen Methoden zur Knochenmarksdosimetrie könnte ein entscheidender Faktor für eine sichere, individualisierte Therapieplanung zur Vermeidung einer Knochenmarkschädigung durch

die Radionuklidtherapie sein {Giovacchini 2012}. Ein neuer experimenteller Ansatz ist die Bestimmung des phosphorelierten Histons H2AX (γ -H2AX) als Biomarker für DNA-Doppelstrangbrüche, um das Ausmaß der akuten Hämatotoxizität und das Risiko für die Entwicklung sekundärer Leukämien und eines MDS nach einer Radionuklidtherapie abzuschätzen {Eberlein 2015}.

Derzeit bleibt die Hämatotoxizität ein dosislimitierender Faktor der Radionuklidtherapie {Brabander 2015}.

4.7.2 Nephrotoxizität

1.Zyklus

Vor der ersten Radionuklidtherapie ergab sich bezüglich der GFR- und Kreatininwerte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, so dass von nahezu gleichen Grundvoraussetzungen ausgegangen werden konnte. Der Großteil der Patienten wies eine GFR von > 60 ml/min auf. Im Vergleich zur Lutetium-177-Gruppe hatten in der Yttrium-90-Gruppe 10% mehr Patienten eine höhergradige Niereninsuffizienz. Einen Tag nach der Radionuklidtherapie zeigte sich keine wegweisende Veränderung der GFR und des Kreatininserumspiegels in beiden Gruppen. Hinweise auf eine akute nephrotoxische Wirkung der Radionuklidtherapie ergaben sich somit nicht. Einschränkend ist die sehr kleine Fallzahl der Yttrium-90-Gruppe anzumerken. Nach ein bis zwei Wochen zeigte sich in der Yttrium-90-Gruppe ein Kreatininanstieg um ca. 20 mg/dl, was auf eine milde nephrotoxische Wirkung schließen ließ. Für den Zeitraum von drei bis vier Wochen ergab sich in der Lutetium-177-Gruppe ein steigender Anteil von Niereninsuffizienzen 2. Grades. Nach sechs bis acht Wochen zeigte sich in beiden Gruppen wieder ein leichter Anstieg der durchschnittlichen GFR-Werte mit einem erhöhten Anteil an leichtgradigen Niereninsuffizienzen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen ergab sich zu keinem Zeitpunkt.

Bei den in Marburg mit einer Radionuklidtherapie behandelten Patienten wurde somit nach dem ersten Therapiezyklus keine relevante Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet. Jeweils 1 Patient der Yttrium-90-Gruppe wies nach der Therapie eine Niereninsuffizienz Grad 3 bis 4 auf.

2.Zyklus

Vor der zweiten Radionuklidtherapie ergab sich zwischen beiden Therapiegruppen kein Unterschied bezüglich der durchschnittlichen GFR- und Kreatininwerte. In der Lutetium-177-Gruppe hatten 88% der Patienten eine GFR von > 60 ml/min, in der Yttrium-90-Gruppe waren es 83%, wobei in der Yttrium-90-Gruppe der Großteil eine

Niereninsuffizienz 2. Grades aufwies und somit mit einer schlechteren Ausgangsfunktion in den zweiten Therapiezyklus ging. 3 Monate nach dem zweiten Therapiezyklus war es in der Lutetium-177-Gruppe zu keiner relevanten Befundänderung gekommen. In der Yttrium-90-Gruppe dagegen zeigte sich ein höherer Anteil 3.-gradiger Niereninsuffizienzen. Zum Screening nach 6 Monaten zeigten sich in der Lutetium-177-Gruppe erneut keine nennenswerten Veränderungen im Vergleich zur letzten Untersuchung, während in der Yttrium-90-Gruppe ein Anstieg des durchschnittlichen Kreatininserumspiegels zu vermerken war. Hinweise auf eine höhergradige Verschlechterung der Nierenfunktion ergaben sich in beiden Gruppen nicht. Nach 12 Monaten zeigte sich zwischen beiden Therapiegruppen einmalig ein signifikanter Unterschied bezüglich der GFR mit einem deutlichen Vorteil der Lutetium-177-Gruppe. In der Yttrium-90-Gruppe ergab sich zudem ein deutlich größerer Anteil an höhergradigen Niereninsuffizienzen. Im statistischen Vergleich der Kreatininwerte ergab sich zwar kein Unterschied bei jedoch leichtgradig erhöhten Werten in der Yttrium-90-Gruppe. 18 Monate nach dem zweiten Therapiezyklus waren die Mittelwerte in beiden Gruppen im Vergleich zur Voruntersuchung weitgehend stabil. In beiden Gruppen ergab sich ein höherer Anteil 2.-gradiger Niereninsuffizienzen. Höhergradige Niereninsuffizienzen wurden in der Lutetium-177-Gruppe nicht mehr beobachtet, wobei hier auch eine deutlich dezimierte Patientenzahl zu vermerken war. Eine statistische Auswertung zwischen beiden Therapiegruppen war beim letzten Erhebungszeitpunkt nicht sinnvoll durchführbar, da sich in der Lutetium-177-Gruppe nur 1 Patient befand. In der Yttrium-90-Gruppe zeigte sich ein Rückgang der Schwere der Niereninsuffizienzen.

Zusammenfassend ergab sich nur nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der durchschnittlichen GFR-Werte. Während in der Lutetium-177-Gruppe bei 2 Patienten vor Therapiebeginn und nach 3 Monaten eine höhergradige Niereninsuffizienz (Grad 3) beobachtet wurde, zeigten sich in der Yttrium-90-Gruppe durchgehend bei 2 bis 4 Patienten höhergradige Niereninsuffizienzen (Grad 3 bis 4). Der Großteil der Nierenfunktionsstörungen war leichtgradig und spontan rückläufig. Eine relevante Nephrotoxizität ließ sich somit nur in der Yttrium-90-Gruppe nachweisen.

In der Studie von Bodei et al. am IEO Milan wurde neben der Hämatotoxizität auch die Nephrotoxizität einer Radionuklidtherapie mit Yttrium-90 oder Lutetium-177 erhoben. Von 360 Patienten in der Yttrium-Gruppe kam es bei 118 Patienten (33%) zu einer Niereninsuffizienz Grad 1, bei 29 Patienten (8%) zu Grad 2, bei 5 Patienten (1%) zu Grad 3 und bei ebenfalls 5 Patienten (1%) zu Grad 4. Von den 290 Patienten der Lutetium-Gruppe kam es bei 69 Patienten (24%) zu einer 1.-gradigen und bei 5 Patienten (2%) zu

einer 2.-gradigen Niereninsuffizienz. In der Yttrium-Gruppe zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl und Schwere der Nephrotoxizität als in der Lutetium-Gruppe {Bodei 2015}. Die Gruppe um Romer et al. verglich eine Gruppe mit 141 Patienten, die im Durchschnitt 2 Zyklen einer Radionuklidtherapie mit Lutetium-177-DOTATOC erhielten, mit einer Gruppe aus 910 Patienten, die durchschnittlich 2 Zyklen einer Therapie mit Yttrium-90-DOTATOC erhielten. In der Lutetium-177-Gruppe entwickelten 9% eine Niereninsuffizienz mit einem Anteil von 9 Patienten mit einer 4.- und 5 Patienten mit einer 5.-gradigen Schädigung. In der Yttrium-90-Gruppe zeigten dagegen nur 8% eine Nierenschädigung, wobei 53 Patienten eine Niereninsuffizienz 4. Grades und 18 Patienten 5. Grades zeigten. Die statistische Analyse ergab keinen Unterschied bezüglich der Nephrotoxizität zwischen beiden Gruppen {Romer 2014}. Valkema et al., die ebenfalls zwei Therapiegruppen verglichen, die jeweils eine Radionuklidtherapie mit Yttrium-90 oder Lutetium-177 als Nuklid erhielten, beschrieben bei 9 Patienten der Yttrium-90-Gruppe und 2 Patienten der Lutetium-177-Gruppe eine nephrotoxische Wirkung {Valkema 2005}.

Imhof et al. beschrieben in der zuvor erwähnten Studie bei 9% eine höhergradige Niereninsuffizienz nach der Radionuklidtherapie mit Yttrium-90. 67 Patienten wiesen dabei eine 4.- und 35 Patienten eine 5.-gradige Nierenschädigung auf {Imhof 2011}. Kunikowska et al. beobachteten bei einer Therapiegruppe von 25 Patienten, die eine Therapie mit Yttrium-90-DOTATE mit einer durchschnittlichen kumulativen Dosis von 7,4 GBq/m² erhielten, bei 2 Patienten eine Niereninsuffizienz 1. und bei 3 Patienten eine Niereninsuffizienz 2. Grades. Höhergradige Nierenschädigungen zeigten sich nicht {Kunikowska 2013}. In einer Studie von Vinjamuri et al. entwickelten nach einer Radionuklidtherapie mit bis zu 3 Therapiezyklen mit Yttrium-90-DOTATOC oder – DOTATE von 57 Patienten 6 Patienten eine Niereninsuffizienz, wobei 5 Patienten eine 1.- und 1 Patient eine 2.-gradige Nephrotoxizität aufwiesen {Vinjamuri 2013}. Pfeifer et al. beschrieben für eine Gruppe von 53 Patienten, die durchschnittlich 2 Zyklen einer Radionuklidtherapie mit Yttrium-90-DOTATOC erhalten hatten, bei 2 Patienten eine Niereninsuffizienz 3. und bei 1 Patient eine Niereninsuffizienz 4. Grades. Bei 8 Patienten war es zu einer Verminderung der GFR > 10% des Ausgangswertes gekommen {Pfeifer 2011}. In der Studie von Van Binnebeck et al. erhielten 50 Patienten 4 Zyklen einer Radionuklidtherapie mit Yttrium-90-DOTATOC mit einer Aktivität von 1,85 GBq/m² pro Zyklus. 22 der Patienten standen zur Nachkontrolle nach 18 Monaten zur Verfügung. Von diesen hatten 2 Patienten eine 1.-gradige und 4 Patienten eine 2.-gradige Niereninsuffizienz. Der durchschnittliche Unterschied zwischen der GFR vor Therapie und 18 Monate nach Therapie war -11 ml/min {van Binnebeck 2013}.

Die Ergebnisse des Marburger Patientenkollektivs bezüglich der Nephrotoxizität stimmen mit den der anderen Zentren weitgehend überein, wobei in Marburg durchschnittlich weniger Therapiezyklen pro Patient durchgeführt worden.

Die potenziell nephrotoxische Wirkung der Radionuklidtherapie ist ein weiterer dosislimitierender Faktor dieser Therapie {Svensson 2015}. Die Radionuklide werden vor allem über die Nieren ausgeschieden, wobei ein kleiner Anteil über die proximalen Tubuluszellen reabsorbiert wird {Barone 2005}. Das in den Zellen verbleibende Radionuklid führt zu einer vermehrten Strahlenbelastung der Nieren. Das Risiko einer Nierenschädigung ist bei Verwendung von Yttrium-90 als Radionuklid deutlich höher als bei Einsatz von Lutetium-177. Grund hierfür ist die höhere Reichweite der β -Strahlung von Yttrium-90. Die Beta-Strahlung des in den Tubuluszellen verbleibenden Radionuklids reicht bis in die Glomeruluszellen heran und kann hierüber zu einer Strahlenschädigung der Nieren führen {Rolleman 2010}. Das histologische Bild entspricht dabei dem einer thrombotischen Mikroangiopathie, wie sie unter anderem auch durch eine externe Bestrahlung hervorgerufen werden kann. Neben der vaskulären Schädigung kommt es zur Tubulusatrophie und interstitiellen Fibrose {Moll 2001} {Bodei 2015}. Um die Strahlenexposition der Nieren möglichst gering zu halten, sollte nach derzeitiger Empfehlung eine maximale Aktivität von 14 Gy pro Zyklus und 23 Gy für die gesamte Therapie nicht überschritten werden {Kunikowska 2013}. Neben dem verwendeten Nuklid spielt das Vorhandensein von Risikofaktoren eine entscheidende Rolle für eine mögliche nephrotoxische Wirkung der Radionuklidtherapie. Risikofaktoren sind Alter über 50 Jahre, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz vor Therapiebeginn, vorausgegangene Chemotherapie und die Anzahl der Zyklen {Imhof 2011} {Valkema 2005} {Bodei 2015}.

Die Koinfusion von positiv geladenen Aminosäurelösungen hat sich in zahlreichen Studien als nephroprotektiv erwiesen, so dass höhere Aktivitäten appliziert werden können, und wird standardmäßig bei der Radionuklidtherapie durchgeführt {Kunikowska 2013}. Nebenwirkung der Infusionen sind Übelkeit, Erbrechen und Hyperkaliämie {Giovacchini 2011}. Neue Ansätze für eine weitere Risikosenkung einer Nierenschädigung sind die Koadministration von Gelofundin oder Albuminfragmenten, sowie die Anwendung von ACE-I und Angiotensin-II-Inhibitoren, welche derzeit in Studien untersucht werden {Rolleman 2010} {Lambert 2004}. Ein weiterer experimenteller Ansatz ist die Koadministration von Alpha-1-Mikroglobulin {Ahlstedt 2015}.

Auch unter der Verwendung aller protektiver Maßnahmen und Beachtung der Risikofaktoren ist eine Verminderung der Kreatinin-Clearance bei einer Therapie mit

Lutetium-177-DOTATOC von durchschnittlich 4% pro Jahr und mit Yttrium-90-DOTATOC von durchschnittlich 7% pro Jahr möglich {van der Zwan 2014}.

Zusammenfassend ist eine Nierenschädigung durch die Radionuklidtherapie eine seltene, aber ernsthafte Komplikation mit weitreichenden Konsequenzen für den Patienten. Das Ziel einer weiteren Optimierung und Individualisierung der Radionuklidtherapie kann durch Identifizierung von Risikofaktoren, die Auswahl eines geeigneten Radionuklids, einer angepassten Fraktionierung der Therapie, sowie der Verwendung etablierter und neuer nephroprotektiver Substanzen erreicht werden.

4.7.3 Hepatotoxizität

1. Zyklus

Die durchschnittlichen γ -GT-Werte beider Gruppen lagen bereits vor Therapiebeginn deutlich über dem Normwert. Gründe hierfür könnten die bei allen Patienten nachgewiesenen Lebermetastasen gewesen sein. Statistisch ergab sich weder vor Therapiebeginn, noch während des Nachbeobachtungszeitraumes von 8 Wochen ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Während sich in der Yttrium-90-Gruppe im Verlauf ein leichtgradiger Anstieg der γ -GT-Werte zeigte, waren diese in der Lutetium-177-Gruppe rückläufig. Hinweise auf eine relevante akute hepatotoxische Wirkung der Radionuklidtherapie mit Yttrium-90-DOTATOC und Lutetium-177-DOTATOC ergaben sich nach dem ersten Zyklus nicht.

2. Zyklus

Ein signifikanter Unterschied bezüglich der erhobenen Leberparameter ließ sich vor Beginn des zweiten Therapiezyklus nicht nachweisen. Die Mittelwerte für Bilirubin und die Alkalische Phosphatase lagen hierbei im Referenzbereich, während die γ -GT in beiden Gruppen weiterhin erhöht war. Beim Staging nach 3 Monaten zeigte sich im Vergleich zur Voruntersuchung keine wegweisende Befundänderung. Nach sechs Monaten kam es zu einem leichten Anstieg der γ -GT und der AP in der Lutetium-177-Gruppe. 12 Monate nach dem zweiten Therapiezyklus waren die zuletzt erhöhten γ -GT- und AP-Werte in der Lutetium-177-Gruppe wieder regredient. Bei den Stagings nach 18 und 24 Monaten zeigte sich keine relevante Befundänderung in beiden Gruppen.

In beiden Therapiegruppen zeigte sich demnach nach der Radionuklidtherapie lediglich eine leichtgradige Erhöhung der γ -GT, welche bereits vor der Therapie bestand und am ehesten auf die Lebermetastasen zurückzuführen war. Hinweise auf eine kurz- oder langfristige hepatotoxische Wirkung der Radionuklidtherapie ergaben sich bei den in Marburg mit Yttrium-90- und Lutetium-177-DOTATOC therapierten Patienten nicht,

ebenso zeigte sich kein Vorteil in einer der beiden Gruppen. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der in Marburg therapierten Patienten zeigen sich auch die Ergebnisse anderer Therapiezentren. In ihrer Therapiestudie mit Yttrium-90-DOTATE berichteten Valkema et al. bei 1 von 58 Patienten nach der Therapie über eine Hepatotoxizität {Valkema 2005}. Kwekkeboom et al. beschrieben bei der Therapie mit Lutetium-177-DOTATOC bei 3 von 504 Patienten einen Anstieg der AST, ALT und des Bilirubin, wobei dies bei einem Patienten als nicht therapieassoziiert galt und bei den zwei weiteren Patienten selbstlimitierend war {Kwekkeboom 2008}. Bei Delpassand et al. zeigten nach Therapie mit 1 bis 4 Zyklen einer Radionuklidtherapie mit Lutetium-177 6% eine Hepatotoxizität Grad 2 und 9% Grad 3 jedoch ohne Hinweise auf einer hepatische Insuffizienz {Delpassand 2014}. Die einzige Studie, in der sich ein deutlich höheres Maß an hepatotoxischen Nebenwirkungen der Radionuklidtherapie zeigte, ist die von Riff et al., bei der retrospektiv 17 Patienten, die mindestens einen Zyklus einer Radionuklidtherapie mit Yttrium-90 oder Lutetium-177 erhalten hatten, im Vergleich zu 76 Patienten ohne Radionuklidtherapie untersucht wurden. Die Anzahl an Hyperbilirubinämie und Erhöhung der Transaminasen zeigte sich in beiden Gruppen gleich. Insgesamt wiesen 71% der Patienten der Radionuklidtherapiegruppe eine hepatotoxische Nebenwirkung auf. Signifikant erhöht waren die Anzahl an Patienten mit hepatischer Enzephalopathie (18% vs. 4%), therapiebedürftigem Aszites (41% vs. 7%) und Tod durch Leberversagen (18% vs. 4%). Ein Unterschied zwischen den Radionukliden ergab sich nicht {Riff 2015}.

Hepatotoxizität ist eine sehr seltene und überwiegend milde Nebenwirkung der Radionuklidtherapie. Meist handelt es sich um einen Anstieg der Leberenzyme, der am ehesten durch den Zerfall von Lebermetastasen bedingt ist und keiner weiteren Therapie bedarf. Ein möglicher Risikofaktor für eine hepatotoxische Nebenwirkung kann eine vorausgegangene lokoregionäre Therapie von Lebermetastasen sein {Riff 2015}. Aufgrund des großen Anteiles an hepatischen Metastasen bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren ist ein Monitoring der Leberparameter nach der Therapie sinnvoll, um eine Leberfunktionsstörung rechtzeitig zu erkennen und entsprechende diagnostische und therapeutische Maßnahmen einleiten zu können.

4.8 Biochemisches Ansprechen

4.8.1 Chromogranin A

Die statistische Analyse zeigte zu keinem der Erhebungszeitpunkte einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen. Bei Vergleich der Mittelwerte zeigte sich zu den Zeitpunkten 3, 12 und 24 Monate jeweils ein starker Anstieg in der Yttrium-90-

Gruppe, so dass hier nur ein mangelndes biochemisches Ansprechen dokumentiert werden konnte. Nach 6 und 18 Monaten ergab sich jeweils ein Regress der Chromogranin-Werte. In der Lutetium-177-Gruppe zeigte sich nach 6 Monaten einmalig ein Anstieg der Chromogranin-Serumspiegel. Zu den Zeitpunkten nach 3, 12 und 18 Monaten dagegen kam es zum deutlichen Absinken, so dass ein biochemisches Ansprechen angenommen werden kann. Auffallend war darüber hinaus eine hohe Diskrepanz zwischen Durchschnitts- und Medianwerten, welche am ehesten durch zum Teil sehr hohe Werte bei einigen wenigen Patienten zustande kamen. Dieses Phänomen war in der Yttrium-90-Gruppe noch ausgeprägter als in der Lutetium-177-Gruppe. In der Gesamtbetrachtung zeigte sich mit 85% in der Yttrium-Gruppe und 67% in der Lutetium-Gruppe ein gutes biochemisches Ansprechen.

4.8.2 Serotonin

Für die durchschnittlichen Serotonin-Serumspiegel zeigte sich ebenfalls zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Yttrium-90- und der Lutetium-177-Gruppe. Alle Durchschnittswerte lagen deutlich über dem Normbereich. In der Lutetium-177-Gruppe zeigten sich innerhalb der ersten 12 Monate stabile Werte im Sinne eines stabilen Verlaufes. Nach 18 Monaten kam es zu einem leichten Anstieg des Serotonins als Hinweis auf einen biochemischen Progress. Während es in den ersten 3 Monaten und nach 12 Monaten in der Yttrium-90-Gruppe auch zu einem stabilen Befund kam, zeigte sich nach 6 und 18 Monaten ein Regress. Nach 24 Monaten kam es schließlich zum biochemischen Progress. Das Gesamtansprechen war für Serotonin mit 90% in der Yttrium- und 92% in der Lutetium-Gruppe nochmals besser als für Chromogranin A.

Zusammenfassend zeigte sich in beiden Gruppen ein gutes biochemisches Gesamtansprechen. In der Einzelanalyse bestand jedoch in der Yttrium-90-Gruppe ein stärkerer und früherer Anstieg der Chromogranin A Serumspiegel, während die Serotoninserumspiegel bis 18 Monate nach der Therapie stabil oder regredient waren. In der Lutetium-177-Gruppe zeigte sich eine bessere biochemische Kontrolle mit überwiegend stabilen Serotoninwerten und regressiven Chromogranin-Spiegeln bis zum Staging nach 18 Monaten. Aufgrund der im Verlauf immer geringeren Patientenzahlen in beiden Gruppen ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse nur eingeschränkt möglich.

Imhof et al. veröffentlichten in ihrer Studie mit Yttrium-90 als Radionuklid ein biochemisches Ansprechen von 16%, sowie einen durchschnittlichen Abfall der Tumormarker um 57%. Hierbei wurden neben Chromogranin A und Serotonin eine

ganze Reihe an weiteren Markern verwendet {Imhof 2011}. Vinjamuri et al. verzeichneten nach Therapie mit Yttrium-90-DOTATOC oder -DOTATE bei 69% der Patienten ein biochemisches Ansprechen mit 23% an partiellem Ansprechen, 46% stabilem Verlauf und 31% Progress. Es zeigte sich weder eine Korrelation zwischen biochemischem und morphologischem Ansprechen, noch mit einem verbesserten Überleben {Vinjamuri 2013}. Für die Patienten der Marburger Yttrium-90-Kohorte ergaben sich vergleichbare Ergebnisse.

Anders als bei Vinjamuri et al. wurde bei der Studie von Kwekkeboom et al. Lutetium-177 als Radionuklid eingesetzt. Der verwendete biochemische Marker war hierbei Chromogranin A. Dieser war vor Therapiebeginn bei 85% der Patienten erhöht. Patienten, die ein morphologisches Ansprechen im Sinne einer partiellen oder kompletten Remission hatten, zeigten eine Abnahme der Chromogranin-Serumspiegel. Patienten mit einem stabilen morphologischen Krankheitsverlauf zeigten ebenso ein stabiles biochemisches Ansprechen. Im Falle eines morphologischen Progresses war es auch zu einem Anstieg von Chromogranin A gekommen {Kwekkeboom 2003}. In der Therapiestudie von Bodei et al. ergab sich nach der Therapie mit Lutetium-177 folgende Verteilung: bei 5% normalisierten sich die Chromogranin-A-Serumspiegel, bei 38% kam es zu einer Verminderung um über die Hälfte, bei 38% zeigten sich stabile Werte und bei 17% kam es zu einem Anstieg. Somit ergab sich ein Gesamtanteil für das biochemische Ansprechen von 82% {Bodei 2011}. Diese Werte weichen etwas von denen der in Marburg mit Lutetium-177-DOTATOC therapierten Patienten ab, die ein geringeres biochemisches Ansprechen für Chromogranin A gezeigt hatten. Bei Pfeifer et al., die eine Studie unter Verwendung von sowohl Yttrium-90, als auch Lutetium-177 durchführten, zeigten vor der Therapie 86% der Patienten erhöhte Chromogranin-A-Serumspiegel. Patienten, die nach der Therapie einen morphologischen Regress hatten, zeigten zu 94% auch einen Abfall der Chromogranin-A-Serumspiegel. Patienten mit einem stabilen morphologischen Verlauf zeigten steigende Chromogranin-A-Serumspiegel und Patienten mit einem bildmorphologisch gesichertem Krankheitsprogress zeigten zu 29% einen deutlichen Anstieg und zu 71% eine Verminderung der Chromogranin-A-Werte. Pfeifer et al. schlussfolgerten daraus, dass, obwohl Chromogranin A mit der Tumorlast korreliert und ein etablierter Tumormarker zur Verlaufskontrolle darstellt, eine Korrelation zwischen biochemischen und morphologischem Krankheitsverlauf nicht möglich ist {Pfeifer 2011}. Kahn et al. kamen in ihrer Studie von 2011 zu dem gleichen Ergebnis {Khan 2011}.

Da die biochemischen Marker mit der Tumorlast korrelieren, sind sie ein wichtiger Parameter zu Verlaufskontrolle nach einer Radionuklidtherapie und können Hinweise

auf den Krankheitsverlauf geben. Dabei ist ein biochemisches Ansprechen der Therapie jedoch kein Prädiktor eines morphologischen Ansprechens oder eines Überlebensvorteils.

4.9 Morphologisches Ansprechen

Bezüglich des Tumorstagings vor Therapie ergab sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. In beiden Gruppen lag bei mindestens 60% der Patienten ein Krankheitsprogress vor. Zwar zeigte die statistische Auswertung 3 Monate nach der Radionuklidtherapie keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen in Hinblick auf die Verteilung der drei verschiedenen Tumorstadien, jedoch fiel bei Betrachtung der Verteilung ein Trend zum besseren morphologischen Ansprechen in der Lutetium-177-Gruppe auf. Dort zeigten sich 93% der Patienten in stabilem oder regredientem Krankheitsstadium, während es in der Yttrium-90-Gruppe nur 67% waren. Der Anteil an Patienten mit einem Regress war in beiden Gruppen ca. 20%. Im Vergleich zum Ausgangsbefund vor der Therapie zeigte sich in beiden Gruppen eine deutliche Verbesserung des Krankheitsverlaufes. Auch nach 6 Monaten zeigten sich bei einem Großteil der Patienten stabile oder gar regrediente bildmorphologische Befunde (Yttrium-90-Gruppe 74%, Lutetium-177-Gruppe 83%) mit weiterhin einem leichten Vorteil in der Lutetium-177-Gruppe, wenn dieser auch als statistisch nicht signifikant zu werten war. Bei der Erhebung nach 12 Monaten zeigten sich in beiden Gruppen weitgehend stabile Befunde. Nach 18 Monaten kam es zu einer Trendwende zwischen beiden Gruppen mit einem Vorteil der Patienten in der Yttrium-90-Gruppe, in der sich alle Patienten in einem stabilen, in einem Fall sogar regredienten Krankheitsstadium befanden. In der Lutetium-177-Gruppe lag im Vergleich bei insgesamt 67% der Patienten ein stabiler oder regressiver Verlauf vor. Beim letzten Staging nach 24 Monaten ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe weiterhin ein stabiles Bild.

Zusammenfassend ergab sich kein signifikanter Unterschied für das morphologische Ansprechen zwischen beiden Therapiegruppen. In der Lutetium-177-Gruppe ergab sich innerhalb der ersten 12 Monate eine gute morphologische Krankheitskontrolle mit einem maximalen Anteil von 20% an Patienten mit einem Tumorregress. Nach 18 Monaten zeichnete sich hingegen ein Trend zu einem größeren Anteil an Patienten mit progressivem Krankheitsverlauf ab. Aufgrund der gerade zu den letzten Erhebungszeitpunkten deutlich dezimierten Patientenzahlen bei noch ausstehenden Stagings in dieser Gruppe ist eine Verallgemeinerung der Ergebnisse nicht möglich. Zum Ende der Datenerhebung ergab sich für die mit Lutetium-177-DOTATOC therapierten Patienten ein Gesamtansprechen von 85% (20% Regress, 65% stabiler

Krankheitsverlauf und 15% Progress). In der Yttrium-90-Gruppe zeigte sich eine im Verlauf stetig steigende morphologische Krankheitskontrolle. Der Anteil an Patienten, die nach der Therapie einen weiteren Progress aufwiesen, nahm innerhalb von 18 Monaten von 33% auf 0% ab, während der Anteil an Patienten mit einem Regress anstieg. Das morphologische Gesamtansprechen lag hier bei 67% (40% Regress, 27% stabiler Krankheitsverlauf und 33% Progress).

Waldherr et al. beschrieben in ihrer Studie aus dem Jahr 2002, bei der 39 Patienten 4 Zyklen einer Therapie mit Yttrium-90-DOTATOC mit durchschnittlich 7,4 GBq pro Zyklus erhalten hatten, bei 2 Patienten (5%) eine komplette Remission, bei 7 Patienten (18%) eine partielle Remission, bei 27 Patienten (69%) einen stabilen Verlauf und bei 3 Patienten (8%) einen Progress. Die bildmorphologische Beurteilung war anhand der WHO-Kriterien erfolgt {Waldherr 2002}. Bei Valkema et al. ergab sich in einer Studie mit 52 Patienten, die durchschnittlich 4 Zyklen einer Radionuklidtherapie mit Yttrium-90 erhielten, ein morphologisches Ansprechen bei 33 (57%) der Patienten anhand der SWOG-Kriterien. Je 5 Patienten hatten ein partielles oder geringfügiges Ansprechen, 21 Patienten hatten einen stabilen bildmorphologischen Status und bei 13 Patienten wurde ein Progress festgestellt {Valkema 2006}. In einer Studie von Bushnell et al. waren 90 Patienten mit GEP-NET mit 3 Zyklen einer Yttrium-90-Radionuklidtherapie mit einer durchschnittlichen Aktivität von 4,4 GBq pro Zyklus behandelt worden. 67 Patienten (74%) zeigten anhand der SWOG-Kriterien ein morphologisches Ansprechen bei 4 Patienten (4%) mit partieller Remission und 63 Patienten (70%) mit stabilem Verlauf. 11 Patienten (12%) wiesen einen Progress auf {Bushnell 2010}. In der Studie von Imhof et al. zeigte sich ein morphologisches Ansprechen bei 436 (39%) der insgesamt 1109 Patienten. Für 159 Patienten aus der Gruppe, die ein morphologisches Ansprechen gezeigt hatte, wurde eine Beurteilung anhand der RECIST-Kriterien durchgeführt. Für diese Patienten ergab sich eine Verteilung von 7 Patienten (4%) mit kompletter Remission, 72 Patienten (45%) mit partieller Remission und 80 Patienten (50%) mit stabilem Krankheitsverlauf. Die Ergebnisse der bildmorphologischen Beurteilung der Patienten der Marburger Yttrium-90-Gruppe zeigten einen geringeren Anteil stabiler Krankheitsverläufe und einen zum Teil etwas höherer Anteil an Remissionen. Für das Gesamtansprechen ergaben sich übereinstimmende Werte.

Bei Sichtung der Studienlage zur Therapie mit Lutetium-177 als Radionuklid ergaben sich folgende Ergebnisse: Kwekkeboom et al. berichteten in einer Studie von 2008 über 310 Patienten, welche durchschnittlich mit 4 Zyklen eine Radionuklidtherapie mit einer Aktivität von 7,4 GBq behandelt worden waren. 5 Patienten (2%) hatten eine komplette Remission, 86 Patienten (28%) eine partielle Remission, 51 Patienten (16%) ein

geringes Ansprechen, 107 Patienten (35%) einen stabilen Verlauf und 61 Patienten (20%) einen Progress {Kwekkeboom 2008}. Für 32 der 37 von Delpassand et al. therapierten Patienten stand eine Beurteilung des bildmorphologischen Ansprechens anhand der RECIST-Kriterien zur Verfügung. Alle Patienten hatten vor Therapie einen Krankheitsprogress. Nach der Therapie zeigte sich ein Gesamtansprechen von über 70%. 10 Patienten (31%) zeigten ein partielles oder geringes Ansprechen, 13 Patienten (41%) einen stabilen Befund und 9 Patienten (28%) einen Progress {Delpassand 2014}. Ezzidin et al. erhoben anhand der RECIST-Kriterien bei ihrem Kollektiv von 68 Patienten, welche durchschnittlich 4 Zyklen mit 8 GBq pro Zyklus erhalten hatten, bei 39 Patienten (57%) eine partielle Remission, bei 19 Patienten (28%) stabile Befunde und bei 10 Patienten (15%) einen Progress {Ezziddin 2014}. Eine weitere Studie von 2014 mit insgesamt 43 Patienten und durchschnittlich 5 Therapiezyklen wurde durch die Gruppe um Paganelli et al. vorgestellt. Hierbei hatten anhand der SWOG-Kriterien 3 Patienten (7%) ein komplettes Ansprechen, 33 Patienten (77%) einen stabilen Befund und 7 Patienten (16%) einen Progress {Paganelli 2014}. Bei Sabet et al. ergaben sich nach der Radionuklidtherapie folgende Ergebnisse für das morphologische Ansprechen anhand der RECIST-Kriterien: partielle Remission bei 10 Patienten (16%), stabiler Befund bei 45 Patienten (79%) und Progress bei 6 Patienten (10%) {Sabet 2015}.

Gerade in den neueren Studien zeigt sich ein gutes morphologisches Ansprechen mit einem großen Anteil an stabilen Verläufen. Die Ergebnisse der in Marburg mit Lutetium-177-DOTATOC therapierten Patienten stimmen mit diesen Befunden überein.

Eine Einschränkung der Vergleichbarkeit beider Marburger Therapiegruppen zu den Patienten der anderen Therapiezentren war zum einen die geringere Anzahl von nur 2 Therapiezyklen, während in dem Großteil der aktuellen Studien bis zu 4 Therapiezyklen durchgeführt wurden, zum anderen die kurze und bei vielen Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht abgeschlossene Nachbeobachtungszeit. Des Weiteren wurden für die Evaluation des morphologischen Ansprechens verschiedene Kriterien (WHO, SWOG, RECIST) angewandt, die einen direkten Vergleich auch unter den aufgeführten Studien nicht zulassen.

Der Anteil stabiler morphologischer Verläufe nach der Radionuklidtherapie war in allen Studien mit Abstand am höchsten. Valkema et al. diskutierten, ob dies durch das langsame Tumorwachstum und somit auch langsame Ansprechen der neuroendokrinen Tumore bedingt sein könnte. Da ein stabiler Krankheitsverlauf mit einem langen Gesamtüberleben korreliert, ist dieser als ein Therapieerfolg zu werten. Generell zeigte sich, dass ein morphologisches Ansprechen signifikant mit einem längeren Überleben einhergeht {Valkema 2006} {Imhof 2011}.

Als prognostische Faktoren für ein gutes morphologisches Tumoransprechen wurden ein hoher Uptake im OctreoScan vor Therapiebeginn, sowie ein KPS von über 70 Punkten identifiziert. Ein morphologischer Regress kann entscheidend für die weitere Therapie sein, da das verminderte Tumolvolumen beispielsweise in einigen Fällen ein operatives Vorgehen wieder ermöglicht {Kwekkeboom 2008}. Eine hohe Tumorlast in der Leber, eine vorausgegangene TACE, das Vorhandensein von Knochenmetastasen, sowie ein Differenzierungsgrad ab G2 sind hingegen mit einem schlechteren morphologischen Therapieansprechen und einem raschen Progress assoziiert {Campana 2013} {Kwekkeboom 2008}.

4.10 Klinisches Ansprechen

Beim Staging nach 3 Monaten war der Anteil an symptomfreien Patienten gering, wobei die meisten Patienten Schmerzen angaben. Ein Karzinoid-Syndrom oder andere mit neuroendokrinen Tumoren assoziierte Symptome wurden nur vereinzelt angegeben. Eine klinische Symptomkontrolle war zu diesem Zeitpunkt nicht erreicht. 6 Monate nach der Therapie war der Anteil neu aufgetretener Symptome in beiden Gruppen rückläufig und der Anteil der bekannten Symptome gleichbleibend, so dass eine stabile Symptomkontrolle erreicht werden konnte. Zum Staging nach 12 Monaten gaben die Patienten beider Gruppen deutlich mehr neue Symptome an mit einem höheren Anteil in der Lutetium-177-Gruppe. Bei Analyse der Subgruppen an Symptomen zeigte sich jedoch im Vergleich zu den beiden Vorstagings ein stabiler Verlauf mit zufriedenstellendem klinischen Ansprechen. Nach 18 Monaten waren 42% der Patienten der Yttrium-90-Gruppe symptomfrei, während es in der Lutetium-177-Gruppe nur noch 17% waren. Beim letzten Staging nach 24 Monaten gab es eine deutliche Zunahme an Patienten mit Schmerzen in der Yttrium-90-Gruppe.

Zusammenfassend ließ sich bei der Erhebung der klinischen Symptomatik eine gute Kontrolle in der Yttrium-90-Gruppe mit einem Gesamtansprechen von 67% und eine zufriedenstellende Kontrolle in der Lutetium-177-Gruppe mit einem Gesamtansprechen von 45% nach der Therapie zeigen. Der Anteil an Patienten mit typischen Symptomen durch die neuroendokrinen Tumoren war stets gering und stabil.

Vergleichbare Studien, bei den Yttrium-90 als Radionuklid verwendet wurde, erbrachten in Hinblick auf das klinische Ansprechen folgende Befunde: In der Studie von Waldherr et al. konnte ein klinisches Ansprechen von 63% erhoben werden. Von den 43%, die vor der Therapie Diarrhoen angegeben hatten, kam es bei 50% zu einer Remission und bei 50% zu einer Symptombesserung. Auch eine Flush-Symptomatik sistierte bei 23% komplett und verbesserte sich bei 46%. Eine Schmerzbesserung konnte bei 56% der

Patienten erreicht werden {Waldherr 2002}. Bei Valkema et al. konnte mit 58% eine ähnliche hohe Rate für das klinische Ansprechen erzielt werden {Valkema 2006}. Imhof et al. gaben dagegen lediglich ein Gesamtansprechen von 30% an. Die Verbesserung bezog sich hierbei auf ein vermindertes Auftreten von Diarrhoen, Flush und Schmerzen, sowie eine Abnahme von Fatigue und eine Zunahme des Körpergewichtes {Imhof 2011}. Bei Bushnell et al. gaben von 78 Patienten posttherapeutisch 19 Patienten (24%) eine Verbesserung bei der Verübung täglicher Aktivitäten, 22 Patienten (28%) eine Besserung von Angst oder Depression, 23 Patienten (29%) einen Rückgang von Schmerzen und 16 Patienten (21 %) eine verbesserte Mobilität an. 47 Patienten (61%) berichteten über eine anhaltende Verbesserung klinischer Symptome {Bushnell 2010}. Vinjamuri et al. gaben mit 86% die höchste klinische Ansprechquote der Radionuklidtherapien mit Yttrium-90 an. 49% der Patienten hatten eine partielle Remission ihrer Symptome und 37% einen stabilen Verlauf {Vinjamuri 2013}.

Für die Radionuklidtherapie mit Lutetium-177 konnte die Gruppe um Teunissen et al. eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nachweisen, wobei vor allem die Symptome Schmerzen, Fatigue und Schlafstörung rückläufig waren {Teunissen 2011}. Bei dem von Kwekkeboom et al. untersuchten Patientenkollektiv konnte dagegen keine Symptomkontrolle erreicht werden. Prä- und posttherapeutische Erhebungen zeigten keinen signifikanten Unterschied für die Lebensqualität {Kwekkeboom 2003}. Bodei et al., die das klinische Ansprechen anhand des EORTC QLQ-C30 Bogens beurteilten, konnten ebenfalls eine deutliche posttherapeutische Symptomkontrolle mit Verminderung von Fatigue und Diarrhoen und Zunahme des Appetites feststellen {Bodei 2011}. Kahn et al. führten die derzeit präziseste Studie zur Evaluation der Lebensqualität nach einer Radionuklidtherapie mit Lutetium-177 durch. Auch sie verwendeten den EORTC QLQ-C30 Bogen. Die Symptome Diarrhoen, Schlaf- und Appetitlosigkeit besserten sich bei allen Patienten nach der Therapie signifikant. Patienten, die vor Therapiebeginn anhand des Fragebogens eine reduzierte Lebensqualität oder sonstige Symptome aufwiesen, zeigten nach der Therapie zu 49% eine gebesserte Fatigue, zu 70% weniger Übelkeit und Erbrechen, zu 44% weniger Schmerzen, zu 59% eine Besserung von Schlafstörungen, zu 63% eine Besserung des Appetits, zu 60% eine Besserung von Obstipation und zu 67% eine Besserung von Diarrhoen {Khan 2011}. In der Studie von Delpassand et al. ergab sich für 15 von 26 Patienten eine Verbesserung des KPS um mindestens 10 Punkte. Alle Patienten gaben zudem eine Zunahme der Lebensqualität an {Delpassand 2014}.

Eine Verbesserung von tumorassoziierten Symptomen und der Lebensqualität sind bedeutende Outcome-Kriterien der onkologischen Therapie. Beide

Radionuklidtherapien führten in Studien zu einer signifikanten und objektivierbaren Verbesserung der Lebensqualität. Als wichtiger prädiktiver Faktor für ein Tumoransprechen gilt dabei die Gewichtszunahme {Khan 2011}. Da bei den Marburger Patienten keine standardisierte Erhebung und Dokumentation der klinischen Symptome, des KPS und der Lebensqualität erfolgt war, ist die Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit der Ergebnisse gering.

In der Zukunft wird eine noch differenziertere Erhebung der Symptome und Lebensqualität für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren anhand des speziell hierfür entwickelten QLQ-GINET21-Fragebogens möglich sein {Davies 2006}. Über den Zusammenhang mit einem morphologischen Tumoransprechen gibt es unterschiedliche Meinungen. So beschrieben einige Studiengruppen eine positive Korrelation, während andere keine Beziehung zwischen beiden feststellen konnten {Bushnell 2010} {Teunissen 2011} {Khan 2011} {Vinjamuri 2013}.

4.11 Überleben

Das Gesamtüberleben lag zum letzten Erhebungszeitpunkt nach 24 Monaten in beiden Gruppen bei 79% mit 3 Todesfällen in der Yttrium-90- und 4 Todesfällen in der Lutetium-177-Gruppe. Keiner der Todesfälle war therapieassoziiert. 1 Patient der Lutetium-177-Gruppe verstarb an einem Myokardinfarkt, die übrigen Patienten verstarben durch einen Progress der Tumorerkrankung. Ein Überlebensvorteil zwischen den Gruppen ergab sich nicht. Auch für das progressionsfreie Überleben konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gezeigt werden. Da die Nachbeobachtungszeit bei vielen Patienten zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung noch nicht abgeschlossen war und viele der anderen Studien deutliche länger als 24 Monate nachkontrollierten, ist ein Vergleich der Überlebenszeit und des progressionsfreien Überlebens der Marburger Patienten mit denen in anderen Zentren therapierter Patienten nicht sinnvoll.

In ihrer Studie zur Therapie mit Yttrium-90 als Radionuklid berichteten Valkema et al. über ein Gesamtüberleben von durchschnittlich 37 Monaten und ein progressionsfreies Überleben von durchschnittlich 14 Monaten {Valkema 2006}. Bushnell et al. erhoben ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 27 Monaten und ein durchschnittliches progressionsfreies Überleben von 16 Monaten für ihre Therapiegruppe {Bushnell 2010}. Bei Imhof et al. waren im Beobachtungszeitraum 44% der Patienten verstorben. Für das progressionsfreie Überleben wurde ein Durchschnittswert von 13 Monaten angegeben {Imhof 2011}. Die Gruppe um Vinjamuri et al. ermittelte für ihr Patientenkollektiv eine durchschnittliche Überlebenszeit von 46 Monaten. Im durchschnittlichen Follow-up von 32 Monaten verstarben 54% der Patienten. Patienten, die morphologisch eine partielle

Remission zeigten, überlebten durchschnittlich 51 Monate, bei einem stabilem Verlauf waren es 56 Monate und bei einem Progress 18 Monate {Vinjamuri 2013}. Bei Romer et al. wurde für die Yttrium-90-Gruppe eine Todesrate von 40% angegeben {Romer 2014}.

In den Therapiestudien mit Lutetium-177 als Radionuklid ergaben sich folgende Ergebnisse: Kwekkeboom et al. beschrieben eine durchschnittliche Überlebenszeit von 46 Monaten und ein progressionsfreies Überleben von 33 Monaten {Kwekkeboom 2008}. Romer et al. beschrieben eine Todesrate von 34% für die Lutetium-177-Therapiegruppe bei einer Nachbeobachtungszeit von 9 Monaten {Romer 2014}. Bei Paganelli et al. zeigte sich ein durchschnittliches progressionsfreies Überleben von 36 Monaten {Paganelli 2014}. Bei Ezzidin et al. lag die Gesamtüberlebenszeit bei durchschnittlich 53 Monaten und das durchschnittliche progressionsfreie Überleben bei 34 Monaten {Ezziddin 2014}. Die Gruppe um Delpassand gab für ihr Patientenkollektiv ein progressionsfreies Überleben von durchschnittlich 16 Monaten an {Delpassand 2014}. Sabet et al. zeigten für ihre Therapiegruppe ein Gesamtüberleben von 61 Monaten und ein progressionsfreies Überleben von 33 Monaten {Sabet 2015}.

Ein morphologisches Ansprechen im Sinne einer Remission oder eines stabilen Verlaufes korreliert signifikant mit einem längeren Überleben. Dies gilt auch für ein hohes Radionukliduptake im prätherapeutischen Octreoscan und einen KPS von über 70 Punkten vor der Radionuklidtherapie. Über ein klinisches und biochemisches Ansprechen als Überlebensvorteil besteht in der aktuellen Literatur keine Einigung {Imhof 2011} {Vinjamuri 2013} {Romer 2014}. Prädiktoren für ein vermindertes Überleben sind ein fortgeschrittenes Tumorstadium, ein Progress vor der Therapie, ein Anteil von über 25% an hepatischer Tumorlast, ein hoher Ki-67-Index, sowie ein KPS \leq 70 Punkte {Ezziddin 2014} {Vinjamuri 2013}.

Ein verkürztes progressionsfreies Überleben zeigt sich bei Patienten mit Knochenmetastasierung und ausgeprägter hepatischer Tumorlast {Kwekkeboom 2008} {Vinjamuri 2013} {Delpassand 2014}.

4.12 Zukünftige Entwicklungen

Zukünftige Entwicklungen umfassen zum einen eine weitere Etablierung und Verbesserung der Evidenzlage der Radionuklidtherapie, zum anderen die Evaluation verschiedener Methoden, um das Tumorsprechen zu erhöhen und das progressionsfreie Überleben bzw. das Gesamtüberleben der Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren zu erhöhen {Brabander 2016}.

Die bisherigen Studien zur Radionuklidtherapie zeigten aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien, Studiendesigns, Studienlängen, Therapieschemata und Evaluationskriterien eine deutlich eingeschränkte Vergleichbarkeit {Giovacchini 2012} {Vinjamuri 2013}. Um ein höheres Maß an Evidenz für die Radionuklidtherapie zu erreichen, bedarf es in Zukunft prospektiver randomisierter Studien wie die NETTER-1-Studie (Vergl. S. 12), die zum einen die verschiedenen Radionuklidtherapien untereinander, zum anderen systemische Therapien und Kombinationstherapien mit diesen vergleichen {Sabet 2016}.

Den Einsatz der Radionuklidtherapie in einem neoadjuvanem Setting, wie dies beispielsweise van Vliet et al. erfolgreich demonstrierten, oder im Rahmen einer Salvage-Therapie gilt es zukünftig weiter zu evaluieren {van Vliet 2013} {Brabander 2016}.

Eine weitere zukünftige Entwicklung stellt die Kombination der beiden Radionuklide Yttrium-90 und Lutetium-177 für die Radionuklidtherapie dar. Grundlage hierfür ist die Annahme, dass Yttrium-90 durch die weitere Reichweite der Betastrahlung im Gewebe vorteilhaft für die Behandlung größerer Tumoren sei, während Lutetium-177 aufgrund seiner geringeren Eindringtiefe einen günstigen Effekt auf kleinere Tumorumfänge habe. Da Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren sowohl größere solide als auch sehr kleine Tumoranteile aufweisen, kann eine Kombinationstherapie Vorteile für das Tumorsprechen bringen {Villard 2012} {Ramage 2012}. Auf der anderen Seite ist durch eine Kombination beider Radionuklide auch eine Zunahme der nephrotoxischen und hämatotoxischen Effekte möglich. Vergleichende randomisierte, prospektive Studien der Kombinationstherapie mit einer Monotherapie sind derzeit noch ausstehend {Sabet 2016}.

Der Nutzen von neoadjuvanten Chemotherapeutika als Radiosensitizern, wie es bei der externen Bestrahlung üblich ist, wird ebenfalls derzeit evaluiert. Mögliche Kandidaten sind hierbei 5-FU/Capezetabin und Temozolomid {Barber 2012}. In ersten Studien mit einer Radionuklidtherapie mit Lutetium-177 und Capezetabin, sowie zum Teil zusätzlich Temozolomid zeigten sich sowohl ein überlegenes morphologisches Ansprechen, als auch ein längeres Intervall ohne Progress. Ob es auch zu einer Verstärkung der toxischen Wirkungen der Therapien kommt, bleibt abzuwarten {Claringbold 2012} {Kesavan 2014}.

Eine weitere Entwicklung ist der Einsatz neuer Somatostatinanaloga. Zum einen sind hierbei die Pansomatostatinanaloga von großem Interesse, da sie an mehrere Somatostatinrezeptortypen binden {Bison 2014}. Zum anderen Peptidanaloga mit besseren Bindungseigenschaften am Somatostatinrezeptor oder mit Bindungsaffinität zu

weiteren von den Tumorzellen exprimierten Rezeptoren, um somit ein höheres Radionukliduptake in den Tumorzellen zu erreichen {de Jong 2009}. Neu ist auch die Verwendung von Antagonisten am Somatostatinrezeptor. In präklinischen Studien ergaben sich für diese Gruppe im Vergleich zu den Analoga bessere Bindungseigenschaften an den Rezeptoren und niedrigere Strahlendosen der Nieren und Leber. Ein Nachteil waren jedoch die starke Abhängigkeit dieser Charakteristika von dem verwendeten Chelator und Radionuklid {Ginj 2006} {Wang 2012} {Brabander 2016}.

Neben den etablierten Betastrahlern stehen in neuen Studien auch Alphastrahler im Fokus. Diese weisen eine sehr kurze Reichweite und hohe Energiedichte auf. Man erhofft sich dadurch höhere Strahlenaktivitäten im Tumorgewebe und eine niedrigere Strahlenexposition des gesunden Gewebes zu erreichen. Radionuklidtherapien mit Bismuth-213 und Actinium-225 finden sich in der präklinischen Erprobung {Brabander 2016}.

5. Zusammenfassung

Neuroendokrine Tumoren sind seltene und sehr heterogene Neoplasien. Ein Großteil der Patienten weist bei Diagnosestellung bereits eine Fernmetastasierung auf, so dass keine Möglichkeit mehr für eine kurative chirurgische Therapie besteht. Auch die Anzahl systemischer Therapieoptionen ist begrenzt. Die medikamentöse Therapie mit Somatostatinanaloga hat neben der Symptomkontrolle auch eine erwiesene antiproliferative Wirkung und findet bei der Behandlung von NET-Patienten einen breiten Einsatz. Eine Chemotherapie ist aufgrund des meist langsamen Wachstums der neuroendokrinen Tumore nur eingeschränkt anwendbar. Eine gängige Kombination bei höher proliferativen Tumoren ist Cisplatin und Etoposid, neue Ansätze umfassen Streptozocin, 5-FU und Doxorubicin. Eine weitere Option ist eine Therapie mit molekularem Targeting beispielsweise der Angiogenese, von mTOR, von Tyrosinkinaseinhibitoren oder Wachstumsfaktoren. Sowohl der Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib, als auch der mTOR-Inhibitor Everolimus werden bereits zur Therapie pankreatischer neuroendokriner Tumore eingesetzt. Eine wichtige Säule der systemischen Therapie ist die Radionuklidtherapie, bei der über Somatostatinrezeptoren, welche von vielen der neuroendokrinen Tumoren überexprimiert werden, ein Radionuklid in die Tumorzellen aufgenommen wird und dort zu DNA-Doppelstrangbrüchen führt.

An dem Universitätsklinikum in Marburg wurden von 2009 bis 2012 35 Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren mit einer Radionuklidtherapie behandelt. Die verwendeten Radiopharmaka waren hierbei entweder Yttrium-90-DOTATOC oder Lutetium-177-DOTATOC. Ziel dieser Arbeit war die Analyse der Qualität und Sicherheit dieser Therapie und der Vergleich mit den publizierten Ergebnissen anderer Zentren. Hierfür erfolgte eine retrospektive Analyse der Patientendaten. Bezüglich der Patientencharakteristika ergab sich kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die akuten Nebenwirkungen der Therapie, bei denen es sich vor allem um Übelkeit, Erbrechen und eine Exazerbation von tumorassoziierten Schmerzen handelte, traten vermehrt bei den mit Yttrium-90 therapierten Patienten auf und waren gut therapierbar. Eine Nephrotoxizität Grad 3 oder 4 trat bei 4 Patienten der Yttrium-90-Therapiegruppe und 2 Patienten der Lutetium-177-Therapiegruppe auf, wobei diese bei 2 Patienten der Yttrium-90-Gruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum persistierte. Hämatotoxische Effekte der Therapie waren meist passager und überwiegend leichtgradig. Beide Therapiegruppen zeigten milde Thrombozytopenien bis 12 Monate nach dem letzten Therapiezyklus. Eine schwere Thrombozytopenie trat nur bei einem Patienten der Lutetium-177-Gruppe auf. Leukozytopenien waren ebenfalls mild und bei je ein bis zwei Patienten pro Therapiegruppe innerhalb der ersten 6 Monate

zu verzeichnen. Einzig für das Auftreten von Anämien zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mit einem deutlich höheren Anteil von bis zu 90% in der Yttrium-90-Gruppe. Die unerwünschte Wirkung auf die Erythropoese hielt in dieser Gruppe bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes an. Hinweise auf eine hepatotoxische Wirkung der Therapie ergaben sich nicht. Das Therapieansprechen wurde in drei Subanalysen ausgewertet: biochemisches, morphologisches und klinisches Ansprechen. Für das biochemische Ansprechen wurde ein Absinken der Tumormarker unter $< 50\%$ des Ausgangsserumspiegels im Sinne eines Regress, ein Anstieg der Tumormarker $> 50\%$ als Zeichen eines Progress und die Werte zwischen diesen als stabiler Verlauf gewertet. Für Chromogranin A ergab sich in der Yttrium-Gruppe ein Gesamtansprechen von 85%, in der Lutetium-Gruppe von 67%. Das biochemische Ansprechen für Serotonin betrug 90% in der Yttrium- und 92% in der Lutetium-Gruppe. Für die bildmorphologische Auswertung des Tumorwachstums anhand der RECIST-Kriterien ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe mit 40% regressiven und 27% stabilen Befunden ein Gesamtansprechen von 67%. In der Lutetium-177-Gruppe zeigte sich ein Gesamtansprechen von 85% mit einem Anteil von 20% an regressiven und 65% stabilen Krankheitsverläufen. Eine klinische Verbesserung nach der Radionuklidtherapie ergab sich in der Yttrium-90-Gruppe zu 67% und in der Lutetium-177-Gruppe zu 45%. Ein signifikanter Unterschied für das Therapieansprechen zwischen beiden Gruppen bestand nicht. Auch zeigte sich kein Vorteil in Bezug auf das Überleben, was zum Abschluss der Datenerhebung bei je 79% in beiden Gruppen lag. Die in der Klinik für Nuklearmedizin durchgeführte Radionuklidtherapie mit Yttrium-90-DOTATOC und Lutetium-177-DOTATOC entspricht in ihrem Nebenwirkungsprofil und Antitumoreffekt den Ergebnissen aktueller internationaler Studien und ist eine sichere und nebenwirkungsarme Therapieoption für Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren. Trotz der vielversprechenden bisherigen Ergebnisse gibt es noch Raum für eine weitere Optimierung der Radionuklidtherapie. Zukünftige Entwicklungen umfassen zum einen den Einsatz von individualisierten Verfahren zur Dosimetrie und die Entwicklung von neuen nephroprotektiven Substanzen, um die toxischen Effekte der Therapie weiter zu minimieren. Zum anderen werden neue Somatostatinanaloga und –antagonisten mit verbesserten Bindungseigenschaften und einem größeren Spektrum an Ziel-Rezeptoren entwickelt. Andere präklinische und klinische Studien befassen sich gegenwärtig mit der Untersuchung von neoadjuvanten Radiosensitizern, der Kombination der Radionuklidtherapie mit einer Chemotherapie oder der Kombination von Yttrium-90 und Lutetium-177, um eine stärkere Wirkung auf die Tumorzellen zu erzielen.

Literaturverzeichnis

Advanced Accelerator Applications (2016): Netter-1 study FIRST PIVOTAL PHASE III STUDY EVALUATING ¹⁷⁷Lu-DOTATATE IN MIDGUT NEUROENDOCRINE TUMOURS. Hg. v. Advanced Accelerator Applications.

Ahlstedt, Jonas; Tran, Thuy; Strand, Sven-Erik; Gram, Magnus; Åkerström, Bo (2015): Human Anti-Oxidation Protein A1M—A Potential Kidney Protection Agent in Peptide Receptor Radionuclide Therapy. In: *IJMS* 16 (12), S. 30309–30320. DOI: 10.3390/ijms161226234.

Akerstrom, Goran; Falconi, Massimo; Kianmanesh, Reza; Ruzsniowski, Philippe; Plockinger, Ursula (2009): ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors. In: *Neuroendocrinology* 90 (2), S. 203–208. DOI: 10.1159/000225949.

Alexandraki, Krystallenia I.; Kaltsas, Gregory (2012): Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: new insights in the diagnosis and therapy. In: *Endocrine* 41 (1), S. 40–52. DOI: 10.1007/s12020-011-9562-2.

Ambrosini, Valentina; Campana, Davide; Tomassetti, Paola; Grassetto, Gaia; Rubello, Domenico; Fanti, Stefano (2011): PET/CT with ⁶⁸Gallium-DOTA-peptides in NET. An overview. In: *European Journal of Radiology* 80 (2), S. e116-e119. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.07.022.

Ambrosini, Valentina; Fani, Melpomeni; Fanti, Stefano; Forrer, Flavio; Maecke, Helmut R. (2011): Radiopeptide imaging and therapy in Europe. In: *J Nucl Med* 52 Suppl 2, S. 42S-55S. DOI: 10.2967/jnumed.110.085753.

Anderson, M. A.; Carpenter, S.; Thompson, N. W.; Nostrant, T. T.; Elta, G. H.; Scheiman, J. M. (2000): Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. In: *The American journal of gastroenterology* 95 (9), S. 2271–2277. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02480.x.

Babovic-Vuksanovic, D.; Constantinou, C. L.; Rubin, J.; Rowland, C. M.; Schaid, D. J.; Karnes, P. S. (1999): Familial occurrence of carcinoid tumors and association with other malignant neoplasms. In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8 (8), S. 715–719.

Ballian, Nikiforos; Loeffler, Agnes G.; Rajamanickam, Victoria; Norstedt, Peter A.; Weber, Sharon M.; Cho, Clifford S. (2009): A simplified prognostic system for resected pancreatic neuroendocrine neoplasms. In: *HPB (Oxford)* 11 (5), S. 422–428. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00082.x.

Barakat, M. T.; Meeran, K.; Bloom, S. R. (2004): Neuroendocrine tumours. In: *Endocr Relat Cancer* 11 (1), S. 1–18.

Barber, T. W.; Hofman, M. S.; Thomson, B N J; Hicks, R. J. (2012): The potential for induction peptide receptor chemoradionuclide therapy to render inoperable pancreatic and duodenal neuroendocrine tumours resectable. In: *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 38 (1), S. 64–71. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.08.129.

Barone, Raffaella; Van Der Smissen, Patrick; Devuyst, Olivier; Beaujean, Viviane; Pauwels, Stanislas; Courtoy, Pierre J.; Jamar, François (2005): Endocytosis of the somatostatin analogue, octreotide, by the proximal tubule-derived opossum kidney (OK) cell line. In: *Kidney international* 67 (3), S. 969–976. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00160.x.

Baum, Richard P.; Kluge, Andreas W.; Kulkarni, Harshad; Schorr-Neufing, Ulrike; Niepsch, Karin; Bitterlich, Norman; van Echteld, Cees J.A. (2016): [¹⁷⁷ Lu-DOTA] 0 -D-Phe 1 -Tyr 3 -Octreotide (¹⁷⁷ Lu-DOTATOC) For Peptide Receptor Radiotherapy in

Patients with Advanced Neuroendocrine Tumours. A Phase-II Study. In: *Theranostics* 6 (4), S. 501–510. DOI: 10.7150/thno.13702.

Baumann, Tobias; Rottenburger, Christof; Nicolas, Guillaume; Wild, Damian (2016): Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET) – Imaging and staging. In: *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 30 (1), S. 45–57. DOI: 10.1016/j.beem.2016.01.003.

Begum, N.; Maasberg, S.; Plöckinger, U.; Anlauf, M.; Rinke, A.; Pöpperl, G. et al. (2014): Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts – Daten des deutschen NET-Registers. In: *Zentralbl Chir* 139 (03), S. 276–283. DOI: 10.1055/s-0032-1315199.

Bergsma, Hendrik; Konijnenberg, Mark W.; Kam, Boen L. R.; Teunissen, Jaap J. M.; Kooij, Peter P.; Herder, Wouter W. de et al. (2016): Subacute haematotoxicity after PRRT with ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate. Prognostic factors, incidence and course. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43 (3), S. 453–463. DOI: 10.1007/s00259-015-3193-4.

Bhattacharyya, Sanjeev; Toumpanakis, Christos; Caplin, Martyn Evan; Davar, Joseph (2008): Analysis of 150 patients with carcinoid syndrome seen in a single year at one institution in the first decade of the twenty-first century. In: *Am J Cardiol* 101 (3), S. 378–381. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.08.045.

Bison, Sander M.; Konijnenberg, Mark W.; Melis, Marleen; Pool, Stefan E.; Bernsen, Monique R.; Teunissen, Jaap J M et al. (2014): Peptide receptor radionuclide therapy using radiolabeled somatostatin analogs: focus on future developments. In: *Clin Transl Imaging* 2, S. 55–66. DOI: 10.1007/s40336-014-0054-2.

Bison, Sander M.; Pool, Stefan E.; Koelewijn, Stuart J.; van der Graaf, Linda M; Groen, Harald C.; Melis, Marleen; Jong, Marion de (2014): Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate in combination with RAD001 treatment. Further investigations on tumor metastasis and response in the rat pancreatic CA20948 tumor model. In: *EJNMMI Res* 4 (1), S. 1145. DOI: 10.1186/s13550-014-0021-y.

Bodei, L.; Kidd, M.; Baum, R. P.; Modlin, I. M. (2014): PRRT. Defining the Paradigm Shift to Achieve Standardization and Individualization. In: *Journal of Nuclear Medicine* 55 (11), S. 1753–1756. DOI: 10.2967/jnumed.114.143974.

Bodei, Lisa; Cremonesi, Marta; Grana, Chiara M.; Chinol, Marco; Baio, Silvia M.; Severi, Stefano; Paganelli, Giovanni (2012): Yttrium-labelled peptides for therapy of NET. In: *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 39 Suppl 1, S. S93-102. DOI: 10.1007/s00259-011-2002-y.

Bodei, Lisa; Cremonesi, Marta; Grana, Chiara M.; Fazio, Nicola; Iodice, Simona; Baio, Silvia M. et al. (2011): Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 38 (12), S. 2125–2135. DOI: 10.1007/s00259-011-1902-1.

Bodei, Lisa; Kidd, Mark; Paganelli, Giovanni; Grana, Chiara M.; Drozdov, Ignat; Cremonesi, Marta et al. (2015): Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours. The value and limitations of clinical factors. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42 (1), S. 5–19. DOI: 10.1007/s00259-014-2893-5.

Bodei, Lisa; Kwekkeboom, Dik J.; Kidd, Mark; Modlin, Irvin M.; Krenning, Eric P. (2016): Radiolabeled Somatostatin Analogue Therapy Of Gastroenteropancreatic Cancer. In: *Seminars in nuclear medicine* 46 (3), S. 225–238. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2015.12.003.

Bongiovanni, Alberto; Riva, Nada; Ricci, Marianna; Liverani, Chiara; La Manna, Federico; Vita, Alessandro de et al. (2015): First-line chemotherapy in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma. In: *OTT*, S. 3613. DOI: 10.2147/OTT.S91971.

- Brabander, Tessa; Teunissen, Jaap J.M.; van Eijck, Casper H.J.; Franssen, Gaston J.H.; Feelders, Richard A.; Herder, Wouter W. de; Kwekkeboom, Dik J. (2016): Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. In: *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 30 (1), S. 103–114. DOI: 10.1016/j.beem.2015.10.005.
- Bushnell, David L.; O'Dorisio, Thomas M.; O'Dorisio, M. Sue; Menda, Yusuf; Hicks, Rodney J.; van Cutsem, Eric et al. (2010): 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (10), S. 1652–1659. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8585.
- Campana, Davide; Capurso, Gabriele; Partelli, Stefano; Nori, Francesca; Panzuto, Francesco; Tamburrino, Domenico et al. (2013): Radiolabelled somatostatin analogue treatment in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: factors associated with response and suggestions for therapeutic sequence. In: *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 40 (8), S. 1197–1205. DOI: 10.1007/s00259-013-2402-2.
- Chiruvella, Amareshwar; Kooby, David A. (2016): Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. In: *Surgical Oncology Clinics of North America* 25 (2), S. 401–421. DOI: 10.1016/j.soc.2015.12.002.
- Christian Waldherr, Miklos Pless, Helmut R Maecke, Tilmann Schumacher, Armin Crazzolara, Egbert U Nitzsche, Andreas Haldemann, Jan Mueller-Brand (2002): Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90)Y-DOTATOC. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 43 (5), S. 610–616.
- Claringbold, Phillip G.; Price, Richard A.; Turner, J. Harvey (2012): Phase I-II study of radiopeptide 177Lu-octreotate in combination with capecitabine and temozolomide in advanced low-grade neuroendocrine tumors. In: *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals* 27 (9), S. 561–569. DOI: 10.1089/cbr.2012.1276.
- Davies, A H G; Larsson, G.; Ardill, J.; Friend, E.; Jones, L.; Falconi, M. et al. (2006): Development of a disease-specific Quality of Life questionnaire module for patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 42 (4), S. 477–484. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.10.025.
- de Jong Marion; Breeman, Wout AP; Kwekkeboom, Dik J; Valkema, Roelf; Krenning, Eric P (2009): Tumor imaging and therapy using radiolabeled somatostatin analogues. In: *Acc Chem Res* 42 (7), S. 873–880. DOI: 10.1021/ar800188e.
- Debas, H. T.; Mulvihill, S. J. (1994): Neuroendocrine gut neoplasms. Important lessons from uncommon tumors. In: *Arch Surg* 129 (9), S. 965–71; discussion 971–2.
- Delpassand, Ebrahim S.; Samarghandi, Amin; Zamanian, Sara; Wolin, Edward M.; Hamiditabar, Mohammadali; Espenan, Gregory D. et al. (2014): Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE for patients with somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumors: the first US phase 2 experience. In: *Pancreas* 43 (4), S. 518–525. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000113.
- Eberlein, Uta; Nowak, Carina; Bluemel, Christina; Buck, Andreas Konrad; Werner, Rudolf Alexander; Scherthan, Harry; Lassmann, Michael (2015): DNA damage in blood lymphocytes in patients after 177Lu peptide receptor radionuclide therapy. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42 (11), S. 1739–1749. DOI: 10.1007/s00259-015-3083-9.
- Eisenhauer, E. A.; Therasse, P.; Bogaerts, J.; Schwartz, L. H.; Sargent, D.; Ford, R. et al. (2009): New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). In: *Eur J Cancer* 45 (2), S. 228–247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- Eriksson, B.; Oberg, K.; Stridsberg, M. (2000): Tumor markers in neuroendocrine tumors. In: *Digestion* 62 Suppl 1, S. 33–38.

Eriksson, Barbro; Annibale, Bruno; Bajetta, Emilio; Mitry, Emmanuel; Pavel, Marianne; Platania, Marco et al. (2009): ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. In: *Neuroendocrinology* 90 (2), S. 214–219. DOI: 10.1159/000225950.

Ezziddin, Samer; Attassi, Mared; Yong-Hing, Charlotte J.; Ahmadzadehfar, Hojjat; Willinek, Winfried; Grünwald, Frank et al. (2014): Predictors of long-term outcome in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate. In: *J. Nucl. Med.* 55 (2), S. 183–190. DOI: 10.2967/jnumed.113.125336.

Falconi, M.; Eriksson, B.; Kaltsas, G.; Bartsch, D. K.; Capdevila, J.; Caplin, M. et al. (2016): ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. In: *Neuroendocrinology* 103 (2), S. 153–171. DOI: 10.1159/000443171.

Forrer, Flavio; Valkema, Roelf; Kwekkeboom, Dik J.; Jong, Marion de; Krenning, Eric P. (2007): Neuroendocrine tumors. Peptide receptor radionuclide therapy. In: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21 (1), S. 111–129. DOI: 10.1016/j.beem.2007.01.007.

Frilling, Andrea; Akerstrom, Goran; Falconi, Massimo; Pavel, Marianne; Ramos, Jose; Kidd, Mark; Modlin, Irvin Mark (2012): Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. In: *Endocr Relat Cancer* 19 (5), S. R163-85. DOI: 10.1530/ERC-12-0024.

Frilling, Andrea; Weber, Frank; Saner, Fuat; Bockisch, Andreas; Hofmann, Michael; Mueller-Brand, Jan; Broelsch, Christoph E. (2006): Treatment with (90)Y- and (177)Lu-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumors. In: *Surgery* 140 (6), S. 968-76; discussion 976-7. DOI: 10.1016/j.surg.2006.07.030.

Garcia-Carbonero, R.; Sorbye, H.; Baudin, E.; Raymond, E.; Wiedenmann, B.; Niederle, B. et al. (2016): ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. In: *Neuroendocrinology* 103 (2), S. 186–194. DOI: 10.1159/000443172.

Ginj, Mihaela; Zhang, Hanwen; Waser, Beatrice; Cescato, Renzo; Wild, Damian; Wang, Xuejuan et al. (2006): Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for in vivo peptide receptor targeting of tumors. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (44), S. 16436–16441. DOI: 10.1073/pnas.0607761103.

Grabowski, P.; Hörsch, D. (2015): Leitlinien für gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren – was ist neu? Was sollte in die Therapierichtlinien aufgenommen werden? In: *Z Gastroenterol* 53 (10), S. 1194–1200. DOI: 10.1055/s-0041-105701.

Hardiansyah, Deni; Maass, Christian; Attarwala, Ali Asgar; Müller, Berthold; Kletting, Peter; Mottaghy, Felix M.; Glatting, Gerhard (2015): The role of patient-based treatment planning in peptide receptor radionuclide therapy. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. DOI: 10.1007/s00259-015-3248-6.

Hassan, ManalM; Phan, Alexandria; Li, Donghui; Dagohoy, CecileG; Leary, Colleen; Yao, JamesC (2008): Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study. In: *Int J Cancer* 123 (4), S. 867–873. DOI: 10.1002/ijc.23529.

Hauso, Oyvind; Gustafsson, BjornI; Kidd, Mark; Waldum, HelgeL; Drozdov, Ignat; Chan, AnthonyKC; Modlin, IrvinM (2008): Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. In: *Cancer* 113 (10), S. 2655–2664. DOI: 10.1002/cncr.23883.

Herder, Wouter W. de; Rehfeld, Jens F.; Kidd, Mark; Modlin, Irvin M. (2016): A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. In: *Best Practice &*

Research Clinical Endocrinology & Metabolism 30 (1), S. 3–17. DOI: 10.1016/j.beem.2015.10.004.

Hiripi, E.; Bermejo, J Lorenzo; Sundquist, J.; Hemminki, K. (2009): Familial gastrointestinal carcinoid tumours and associated cancers. In: *Ann Oncol* 20 (5), S. 950–954. DOI: 10.1093/annonc/mdn706.

Hörsch, Dieter; Ezziddin, Samer; Haug, Alexander; Gratz, Klaus Friedrich; Dunkelmann, Simone; Miederer, Matthias et al. (2016): Effectiveness and side-effects of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany. A multi-institutional registry study with prospective follow-up. In: *European Journal of Cancer* 58, S. 41–51. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.009.

Ilan, E.; Sandstrom, M.; Wassberg, C.; Sundin, A.; Garske-Roman, U.; Eriksson, B. et al. (2015): Dose Response of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Treated with Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. In: *Journal of Nuclear Medicine* 56 (2), S. 177–182. DOI: 10.2967/jnumed.114.148437.

Imhof, Anna; Brunner, Philippe; Marincek, Nicolas; Briel, Matthias; Schindler, Christian; Rasch, Helmut et al. (2011): Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. In: *J. Clin. Oncol.* 29 (17), S. 2416–2423. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7873.

Ito, Tetsuhide; Igarashi, Hisato; Jensen, Robert T. (2012): Serum Pancreastatin. In: *Pancreas* 41 (4), S. 505–507. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318249a92a.

Jantze, Annika; Haller, Christlieb; Delaloye, Raphaël (2016): CME. Neuroendokrine Tumoren. In: *PRAXIS* 105 (1), S. 7–14. DOI: 10.1024/1661-8157/a002231.

Jarhult, Johannes; Landerholm, Kalle; Falkmer, Sture; Nordenskjöld, Magnus; Sundler, Frank; Wierup, Nils (2010): First report on metastasizing small bowel carcinoids in first-degree relatives in three generations. In: *Neuroendocrinology* 91 (4), S. 318–323. DOI: 10.1159/000299790.

Kaltsas, Gregory A.; Besser, G. Michael; Grossman, Ashley B. (2004): The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. In: *Endocr Rev* 25 (3), S. 458–511. DOI: 10.1210/er.2003-0014.

Kam, B L R; Teunissen, J J M; Krenning, E. P.; de Herder, W W; Khan, S.; van Vliet, E I; Kwekkeboom, D. J. (2012): Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours. In: *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 39 Suppl 1, S. S103-12. DOI: 10.1007/s00259-011-2039-y.

Kennedy, Andrew; Bester, Lourens; Salem, Riad; Sharma, Ricky A.; Parks, Rowan W.; Ruszniewski, Philippe (2015): Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET). Guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. In: *HPB* 17 (1), S. 29–37. DOI: 10.1111/hpb.12326.

Kesavan, Murali; Claringbold, Phillip G.; Turner, J. Harvey (2014): Hematological Toxicity of Combined ¹⁷⁷Lu-Octreotate Radiopeptide Chemotherapy of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in Long-Term Follow-Up. In: *Neuroendocrinology* 99 (2), S. 108–117. DOI: 10.1159/000362558.

Khan, Saima; Krenning, Eric P.; van Essen, Martijn; Kam, Boen L.; Teunissen, Jaap J.; Kwekkeboom, Dik J. (2011): Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 52 (9), S. 1361–1368. DOI: 10.2967/jnumed.111.087932.

Klöppel, Gunter; Perren, Aurel; Heitz, Philipp U. (2004): The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. In: *Ann N Y Acad Sci* 1014, S. 13–27.

Körner, Meike (2016): Specific biology of neuroendocrine tumors. Peptide receptors as molecular targets. In: *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 30 (1), S. 19–31. DOI: 10.1016/j.beem.2016.01.001.

Kulke, Matthew H.; Lenz, Heinz-Josef; Meropol, Neal J.; Posey, James; Ryan, David P.; Picus, Joel et al. (2008): Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (20), S. 3403–3410. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.9020.

Kunikowska, Jolanta; Krolicki, Leszek; Sowa-Staszczak, Anna; Pawlak, Dariusz; Hubalewska-Dydejczyk, Alicja; Mikolajczak, Renata (2013): Nephrotoxicity after PRRT - still a serious clinical problem? Renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATATE and 90Y/177Lu-DOTATATE. In: *Endokrynol Pol* 64 (1), S. 13–20.

Kwekkeboom, D. J.; Bakker, W. H.; Kam, B. L.; Teunissen, J J M; Kooij, P P M; de Herder, W W et al. (2003): Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 30 (3), S. 417–422. DOI: 10.1007/s00259-002-1050-8.

Kwekkeboom, Dik J.; de Herder, Wouter W; Kam, Boen L.; van Eijck, Casper H; van Essen, Martijn; Kooij, Peter P. et al. (2008): Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. In: *J. Clin. Oncol.* 26 (13), S. 2124–2130. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.2553.

Kwekkeboom, Dik J.; Krenning, Eric P.; Lebtahi, Rachida; Komminoth, Paul; Kos-Kudla, Beata; Herder, Wouter W. de; Plockinger, Ursula (2009): ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. In: *Neuroendocrinology* 90 (2), S. 220–226. DOI: 10.1159/000225951.

Lambert, Bieke; Cybulla, Markus; Weiner, Stefan M.; Van De Wiele, Christophe; Ham, Humphrey; Dierckx, Rudi A.; Otte, Andreas (2004): Renal Toxicity after Radionuclide Therapy. In: *Radiation Research* 161 (5), S. 607–611. DOI: 10.1667/RR3105.

Liu, Eric; Marincola, Paula; Oberg, Kjell (2013): Everolimus in the treatment of patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: latest findings and interpretations. In: *Therapeutic advances in gastroenterology* 6 (5), S. 412–419. DOI: 10.1177/1756283X13496970.

Marincek, Nicolas; Jorg, Ann-Catherine; Brunner, Philippe; Schindler, Christian; Koller, Michael T.; Rochlitz, Christoph et al. (2013): koutcome of a phase I dose escalation study. In: *J Transl Med* 11, S. 17. DOI: 10.1186/1479-5876-11-17.

Miller, A. B.; Hoogstraten, B.; Staquet, M.; Winkler, A. (1981): Reporting results of cancer treatment. In: *Cancer* 47 (1), S. 207–214.

Modlin, Irvin M.; Bodei, Lisa; Kidd, Mark (2016): Neuroendocrine tumor biomarkers. From monoanalytes to transcripts and algorithms. In: *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 30 (1), S. 59–77. DOI: 10.1016/j.beem.2016.01.002.

Modlin, Irvin M.; Lye, Kevin D.; Kidd, Mark (2003): A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. In: *Cancer* 97 (4), S. 934–959. DOI: 10.1002/cncr.11105.

Modlin, Irvin M.; Oberg, Kjell; Chung, Daniel C.; Jensen, Robert T.; Herder, Wouter W. de; Thakker, Rajesh V. et al. (2008): Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. In: *Lancet Oncol* 9 (1), S. 61–72. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2.

- Moll, Solange; Nিকেলেইট, Volker; Mueller-Brand, Jan; Brunner, Felix P.; Maecke, Helmut R.; Mihatsch, Michael J. (2001): A new cause of renal thrombotic microangiopathy: Yttrium 90-DOTATOC internal radiotherapy. In: *American Journal of Kidney Diseases* 37 (4), S. 847–851. DOI: 10.1016/S0272-6386(01)80135-9.
- Oberg, Kjell; Ferone, Diego; Kaltsas, Gregory; Knigge, Ulrich-Peter; Taal, Babs; Plockinger, Ursula (2009): ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biotherapy. In: *Neuroendocrinology* 90 (2), S. 209–213. DOI: 10.1159/000183751.
- Öberg, Kjell (2016): Universal everolimus for malignant neuroendocrine tumours? In: *The Lancet* 387 (10022), S. 924–926. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01234-9.
- O'Toole, Dermot; Grossman, Ashley; Gross, David; Delle Fave, Gianfranco; Barkmanova, Jaroslava; O'Connor, Juan et al. (2009): ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. In: *Neuroendocrinology* 90 (2), S. 194–202. DOI: 10.1159/000225948.
- O'Toole, Dermot; Kianmanesh, Reza; Caplin, Martyn (2016): ENETS 2016 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors. An Update. In: *Neuroendocrinology* 103 (2), S. 117–118. DOI: 10.1159/000443169.
- Paganelli, Giovanni; Sansovini, Maddalena; Ambrosetti, Alice; Severi, Stefano; Monti, Manuela; Scarpi, Emanuela et al. (2014): 177 Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors. Results from a phase II study. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41 (10), S. 1845–1851. DOI: 10.1007/s00259-014-2735-5.
- Pavel, M.; O'Toole, D.; Costa, F.; Capdevila, J.; Gross, D.; Kianmanesh, R. et al. (2016): ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. In: *Neuroendocrinology* 103 (2), S. 172–185. DOI: 10.1159/000443167.
- Pavel, Marianne; Baudin, Eric; Couvelard, Anne; Krenning, Eric; Öberg, Kjell; Steinmüller, Thomas et al. (2012): ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. In: *Neuroendocrinology* 95 (2), S. 157–176. DOI: 10.1159/000335597.
- Pfeifer, Andreas Klaus; Gregersen, Tine; Grønbæk, Henning; Hansen, Carsten Palnæs; Müller-Brand, Jan; Herskind Bruun, Karin et al. (2011): Peptide receptor radionuclide therapy with Y-DOTATOC and (177)Lu-DOTATOC in advanced neuroendocrine tumors: results from a Danish cohort treated in Switzerland. In: *Neuroendocrinology* 93 (3), S. 189–196. DOI: 10.1159/000324096.
- Plöckinger, U.; Rindi, G.; Arnold, R.; Eriksson, B.; Krenning, E. P.; de Herder, W W et al. (2004): Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). In: *Neuroendocrinology* 80 (6), S. 394–424. DOI: 10.1159/000085237.
- Ploekinger, Ursula; Kloeppel, Guenter; Wiedenmann, Bertram; Lohmann, Ruediger (2009): The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. In: *Neuroendocrinology* 90 (4), S. 349–363. DOI: 10.1159/000242109.
- Poeppel, T. D.; Boy, C.; Bockisch, A.; Kotzerke, J.; Buchmann, I.; Ezziddin, S. et al. (2015): Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie Somatostatinrezeptor-exprimierender Tumore. DGN-Leitlinie (S1). In: *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 54 (1), S. 1-11; quiz N2.

Poeppel, T. D.; C. Boy, A. Bockisch: DGN-Handlungsempfehlung 031-045. Online verfügbar unter http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-045_131216.pdf, zuletzt geprüft am 21.11.2016.

Pokuri, Venkata K.; Fong, Mei Ka; Iyer, Renuka (2016): Octreotide and Lanreotide in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. In: *Curr Oncol Rep* 18 (1). DOI: 10.1007/s11912-015-0492-7.

Polak, J. M.; Bloom, S. R. (1986): Regulatory peptides of the gastrointestinal and respiratory tracts. In: *Arch Int Pharmacodyn Ther* 280 (2 Suppl), S. 16–49.

Ramage, JohnK; Ahmed, A.; Ardill, J.; Bax, N.; Breen, D. J.; Caplin, M. E. et al. (2012): Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). In: *Gut* 61 (1), S. 6–32. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300831.

Ramundo, V.; Milone, F.; Severino, R.; Savastano, S.; Di, SommaC; Vuolo, L. et al. (2011): Clinical and prognostic implications of the genetic diagnosis of hereditary NET syndromes in asymptomatic patients. In: *Horm Metab Res* 43 (11), S. 794–800. DOI: 10.1055/s-0031-1286324.

Raymond, Eric; Dahan, Laetitia; Raoul, Jean-Luc; Bang, Yung-Jue; Borbath, Ivan; Lombard-Bohas, Catherine et al. (2011): Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. In: *The New England journal of medicine* 364 (6), S. 501–513. DOI: 10.1056/NEJMoa1003825.

Riff, Brian P.; Yang, Yu-Xiao; Soulen, Michael C.; Pryma, Daniel A.; Bennett, Bonita; Wild, Damian et al. (2015): Peptide Receptor Radionuclide Therapy–Induced Hepatotoxicity in Patients With Metastatic Neuroendocrine Tumors. In: *Clinical Nuclear Medicine* 40 (11), S. 845–850. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000935.

Rindi, G.; Petrone, G.; Inzani, F. (2014): The 2010 WHO Classification of Digestive Neuroendocrine Neoplasms. A Critical Appraisal four years after Its Introduction. In: *Endocr Pathol* 25 (2), S. 186–192. DOI: 10.1007/s12022-014-9313-z.

Rolleman, Edgar J.; Melis, Marleen; Valkema, Roelf; Boerman, Otto C.; Krenning, Eric P.; Jong, Marion de (2010): Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. In: *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 37 (5), S. 1018–1031. DOI: 10.1007/s00259-009-1282-y.

Romer, A.; Seiler, D.; Marincek, N.; Brunner, P.; Koller, M. T.; Ng, Q K T et al. (2014): Somatostatin-based radiopeptide therapy with [177Lu-DOTA]-TOC versus [90Y-DOTA]-TOC in neuroendocrine tumours. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 41 (2), S. 214–222. DOI: 10.1007/s00259-013-2559-8.

Sabet, Amir; Biersack, Hans-Jürgen; Ezziddin, Samer (2016): Advances in Peptide Receptor Radionuclide Therapy. In: *Seminars in nuclear medicine* 46 (1), S. 40–46. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2015.09.005.

Sabet, Amir; Dautzenberg, Kristina; Haslerud, Torjan; Aouf, Anas; Sabet, Amin; Simon, Birgit et al. (2015): Specific efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate in advanced neuroendocrine tumours of the small intestine. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42 (8), S. 1238–1246. DOI: 10.1007/s00259-015-3041-6.

Sabet, Amir; Ezziddin, Khaled; Pape, Ulrich-Frank; Ahmadzadehfar, Hojjat; Mayer, Karin; Poppel, Thorsten et al. (2013): Long-Term Hematotoxicity After Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 177Lu-Octreotate. In: *J Nucl Med*. DOI: 10.2967/jnumed.112.119347.

Sadowski, S. M.; Neychev, V.; Millo, C.; Shih, J.; Nilubol, N.; Herscovitch, P. et al. (2016): Prospective Study of 68Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and

Unknown Primary Sites. In: *Journal of Clinical Oncology* 34 (6), S. 588–596. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0987.

Schimmack, Simon; Svejda, Bernhard; Lawrence, Benjamin; Kidd, Mark; Modlin, Irvin M. (2011): The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. In: *Langenbecks Arch Surg* 396 (3), S. 273–298. DOI: 10.1007/s00423-011-0739-1.

Schmitt, Anja M.; Blank, Annika; Marinoni, Ilaria; Komminoth, Paul; Perren, Aurel (2016): Histopathology of NET. Current concepts and new developments. In: *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 30 (1), S. 33–43. DOI: 10.1016/j.beem.2016.02.002.

Svensson, Johanna; Berg, Gertrud; Wängberg, Bo; Larsson, Maria; Forssell-Aronsson, Eva; Bernhardt, Peter (2015): Renal function affects absorbed dose to the kidneys and haematological toxicity during 177Lu-DOTATATE treatment. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42 (6), S. 947–955. DOI: 10.1007/s00259-015-3001-1.

T. D. Poeppel (1), C. Boy (1), A. Bockisch (1), J. Kotzerke (2), I. Buchmann (3), S. Ezziddin (4), K. Scheidhauer (5), B. J. Krause (6), D. Schmidt (7), H. Amthauer (8), F. Rösch (9), J. Nagarajah (1), D. Führer (10), H. Lahner (10), G. Pöpperl (11), D. Hörsch (12), M. A. Walter (13), R. P. Baum (14) (2013): Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) somatostatinrezeptorexprimierender Tumore. Unter Mitarbeit von Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN).

Tamburrino, Domenico; Spoletini, Gabriele; Partelli, Stefano; Muffatti, Francesca; Adamenko, Olga; Crippa, Stefano; Falconi, Massimo (2016): Surgical management of neuroendocrine tumors. In: *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 30 (1), S. 93–102. DOI: 10.1016/j.beem.2015.10.003.

Teunissen, Jaap J M; Kwekkeboom, Dik J.; Valkema, R.; Krenning, Eric P. (2011): Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. In: *Endocrine-related cancer* 18 Suppl 1, S. S27-51. DOI: 10.1530/ERC-10-0282.

Therasse, P.; Arbuck, S. G.; Eisenhauer, E. A.; Wanders, J.; Kaplan, R. S.; Rubinstein, L. et al. (2000): New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. In: *J Natl Cancer Inst* 92 (3), S. 205–216.

Valkema, Roelf; Pauwels, Stanislas; Kvols, Larry K.; Barone, Raffaella; Jamar, Francois; Bakker, Willem H. et al. (2006): Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0,Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. In: *Seminars in nuclear medicine* 36 (2), S. 147–156. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2006.01.001.

Valkema, Roelf; Pauwels, Stanislas A.; Kvols, Larry K.; Kwekkeboom, Dik J.; Jamar, Francois; Jong, Marion de et al. (2005): Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. In: *J Nucl Med* 46 Suppl 1, S. 83S-91S.

van Binnebeek, Sofie; Baete, Kristof; Terwinghe, Christelle; Vanbilloen, Bert; Haustermans, Karin; Mortelmans, Luc et al. (2013): Significant impact of transient deterioration of renal function on dosimetry in PRRT. In: *Ann Nucl Med* 27 (1), S. 74–77. DOI: 10.1007/s12149-012-0651-y.

van der Zwan, Wouter Arend; Bodei, Lisa; Mueller-Brand, Jan; Herder, Wouter de; Kvols, Larry; Kwekkeboom, Dik (2014): GEP-NETS update: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. In: *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. DOI: 10.1530/EJE-14-0488.

- van Velthuysen, Marie-Louise F.; Groen, Emma J.; van der Noort, Vincent; van de Pol, Arjen; Tesselaar, Margot E.T.; Korse, Catharina M. (2014): Grading of Neuroendocrine Neoplasms. Mitoses and Ki-67 Are Both Essential. In: *Neuroendocrinology* 100 (2-3), S. 221–227. DOI: 10.1159/000369275.
- van Vliet, Esther I.; Teunissen, Jaap J. M.; Kam, Boen L. R.; Jong, Marion de; Krenning, Eric P.; Kwekkeboom, Dik J. (2013): Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors with peptide receptor radionuclide therapy. In: *Neuroendocrinology* 97 (1), S. 74–85. DOI: 10.1159/000335018.
- Villard, Linda; Romer, Anna; Marincek, Nicolas; Brunner, Philippe; Koller, Michael T.; Schindler, Christian et al. (2012): Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with [(90)Y-DOTA]-TOC versus [(90)Y-DOTA]-TOC plus [(177)Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (10), S. 1100–1106. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.2151.
- Vinjamuri, S.; Gilbert, T. M.; Banks, M.; McKane, G.; Maltby, P.; Poston, G. et al. (2013): Peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-DOTATATE/(90)Y-DOTATOC in patients with progressive metastatic neuroendocrine tumours: assessment of response, survival and toxicity. In: *Br. J. Cancer* 108 (7), S. 1440–1448. DOI: 10.1038/bjc.2013.103.
- Wang, Xuejuan; Fani, Melpomeni; Schulz, Stefan; Rivier, Jean; Reubi, Jean Claude; Maecke, Helmut R. (2012): Comprehensive evaluation of a somatostatin-based radiolabelled antagonist for diagnostic imaging and radionuclide therapy. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 39 (12), S. 1876–1885. DOI: 10.1007/s00259-012-2231-8.
- Williams, E. D.; SANDLER, M. (1963): The classification of carcinoid tumours. In: *Lancet* 1 (7275), S. 238–239.
- Xavier, Sofia (2016): Small bowel neuroendocrine tumors. From pathophysiology to clinical approach. In: *WJGP* 7 (1), S. 117. DOI: 10.4291/wjgp.v7.i1.117.
- Yao, J. C.; Hassan, M.; Phan, A.; Dagohoy, C.; Leary, C.; Mares, J. E. et al. (2008): One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. In: *Journal of Clinical Oncology* 26 (18), S. 3063–3072. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
- Yao, James C.; Shah, Manisha H.; Ito, Tetsuhide; Bohas, Catherine Lombard; Wolin, Edward M.; van Cutsem, Eric et al. (2011): Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. In: *The New England journal of medicine* 364 (6), S. 514–523. DOI: 10.1056/NEJMoa1009290.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die folgenden Damen und Herren:

Bartsch, Baum, K. Becker, S. Becker, Bain, Engenhardt-Cabillic, Czubayko, Daut, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Frangen, Gress, Grzeschik, Hertl, Höffken, Hofmann, Hoyer, Kann, Kircher, Klose, Koolmann, Kühne, Moll, Kolb-Niemann, Lohoff, Maier, Maisch, Mossdorf, Mueller, Neubauer, Nimsky, Ocker, Oertel, Opitz, Pagenstecher, Plant, Renz, Richter, Röhm, Ruchholtz, Schäfer, Schmidt, Schofer, Sekundo, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Wulf, Zettl.

Danksagungen

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. M. Luster für die Übernahme des Themas und die Möglichkeit der Promotion in seiner Abteilung bedanken.

Herrn PD Dr. med. Höffken gilt mein Dank für die initiale Überlassung des Themas.

Ein besonderer Dank gebührt Herrn Dr. A. Pfestroff für die stetige engagierte, konstruktive und freundliche Betreuung in allen Phasen der Arbeit.

Zudem bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Kottmann für die professionelle Beratung zur statistischen Auswertung der erheblichen Datenmengen.

Ich danke meinem Freund, Tobias Weilandt, für die liebevolle Unterstützung, Geduld und Rücksichtnahme.

Weiterhin möchte ich meiner Schwester, Anna Traub, danken, die mir mit ihrem Rat und ihrer praktischen Hilfe jederzeit zur Seite stand, und meiner Familie, für ihren Beistand und die vielen Ermutigungen.

